

Osteoporose bei pneumologischen Erkrankungen

Einfluss unterschiedlicher Formen der Kortisontherapie auf die
Knochendichte bei Patienten mit chronisch obstruktiven
Lungenerkrankungen

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Robert Gerd Walther
geboren am 27. April 1976 in Rodewisch

Gutachter

1. Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Claus Kroegel
2. Prof. Dr. med. G. Hein
3. Prof. Dr. med. J. D. Ringe

Tag der öffentlichen Verteidigung: 03. 03. 09

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AB	Asthma bronchiale
ALAT	Alaninaminotransferase ($\mu\text{mol/l}$)
AP	Alkalische Phosphatase ($\mu\text{mol/l}$)
ASAT	Aspartataminotransferase ($\mu\text{mol/l}$)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BB	Blutbild
bDM	beginnende Demineralisation
BDP	Beclomethason-Dipropionat
BDT	Bronchodilatatorische Therapie
BMD	Bone Mineral Density (g/cm^2)
BMI	Body Mass Index (kg/m^2)
BMP-2	Bone morphogenetic protein-2
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (mm/h)
BUD	Budesonid
BWS	Brustwirbelsäule
β 2-SM	β 2-Sympathomimetikum
Ca^{2+}	Kalzium in mmol/l
CBFA-1	Core-binding factor-1
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CS-Gruppe	Gruppe der Patienten mit inhalativer und systemischer Steroidtherapie
d	Tag
DM	Demineralisation
DNA/RNA	Desoxyribonukleinsäure/Ribonukleinsäure
DVO	Dachverband Osteologie
DXA	Duale Röntgen Absorptiometrie
FEV1	Forciertes Expiratorisches Volumen in der 1. Sekunde (l)
FKS	Fallkontrollstudie
ft4	freies Thyroxin (pmol/l)
FP	Fluticason-Propionat
FVC	Forcierte Vitalkapazität (l)

Fx	Fraktur
g	Gramm
GC/GCT	Glukokortikoid/Glukokortikoidtherapie
GIOP	Glukokortikoid-induzierte Osteoporose
GIT	Gastrointestinaltrakt
g/cm ²	Gramm pro Quadratzentimeter
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
γ-GT	γ-Glutamyltranspeptidase (μmol/l)
ICS-Gruppe	Gruppe der Patienten mit rein inhalativer Steroidtherapie
ICTP	carboxyterminales quervernetztes Typ I Kollagen Telopeptid
IE/d	internationale Einheiten pro Tag
IGCT	Inhalative Glukokortikoidtherapie
iPTH	Intaktes Parathormon (ng/l)
kD	Kumulative Dosis
kg	Kilogramm
KG	Kontrollgruppe
KHS	Kohortenstudie
L1...L4	Lendenwirbel 1-4
LS	Längsschnittstudie
LuFu	Lungenfunktion
LWS	Lendenwirbelsäule
M.	Musculus
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
mmol/l	Millimol pro Liter
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
MTA	Medizinisch technischer Assistent
MW	Mittelwert
μg	Mikrogramm
μg/l	Mikrogramm pro Liter
μm	Mikrometer
μmol/l	Mikromol pro Liter
n	Anzahl der untersuchten Personen
NNR	Nebennierenrinde

ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
NW	Nebenwirkung
O ₂	Sauerstoff
ODF	Osteoklastendifferenzierungsfaktor
OGCT	Orale/Systemische Glukokortikoidtherapie
OP	Osteoporose
OPG	Osteoprotegerin
OPGL	Osteoprotegerin-Ligand
p	Signifikanzniveau
PaCO ₂	Partialdruck für Kohlendioxid (mmHg)
PaO ₂	Partialdruck für Sauerstoff (mmHg)
PÄ	Prednisolonäquivalent (mg)
Pat.	Patient(e)n
PBM	Peak Bone Mass
PEF	Expiratorischer Spitzenfluss (l/s)
pg/ml	Pikogramm pro Milliliter
PICP	carboxyterminales Propeptid des Typ I Prokollagens
PTH	Parathormon
QS	Querschnittsstudie
RANK	Receptor activator of nuclear factor kappa B
RANKL	Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand
RF	Risikofaktor
rFA	rechter Vorderarm
SD	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
T3	Trijodthyronin (nmol/l)
TCA	Triamcinolon
TD	Tagesdosis
TGF-β	Transforming Growth Faktor
TNF-α	Tumor-Nekrose-Faktor α
TNF-β	Tumor-Nekrose-Faktor β
TSH	Thyreotropin (mU/l)
VG	Vergleichsgruppe
WHO	World Health Organisation

Inhaltsverzeichnis

1.	ZUSAMMENFASSUNG	1
2.	EINLEITUNG	3
2.1	Hintergrund	3
2.2	Osteoporose	5
2.2.1	Definition	5
2.2.2	Einteilung	6
2.2.3	Pathogenese	8
2.3	Osteoporose im Rahmen pneumologischer Krankheiten	11
2.3.1	COPD	12
2.3.2	Asthma bronchiale	13
2.4	Glukokortikoidtherapie	15
2.4.1	Wirkmechanismus der Glukokortikoide	15
2.4.2	Nebenwirkungen der Glukokortikoide	16
2.5	Die Glukokortikoid-induzierte Osteoporose (GIOP)	18
2.5.1	Allgemeines	18
2.5.2	Epidemiologie	18
2.5.3	Pathogenese	19
2.5.4	GIOP-Risiko in Abhängigkeit von der Therapieform	20
2.5.5	Diagnostik, Therapie und Prophylaxe	21
3.	ZIELE DER ARBEIT	23
4.	MATERIAL UND METHODEN	24
4.1	Datenerfassung	24
4.2	Patienten	24
4.2.1	VG	24
4.2.2	ICS-Gruppe	24
4.2.3	CS-Gruppe	26

4.3	Studiendesign	29
4.4	Datenerhebung mittels Fragebogen	30
4.5	Messungen und Messgeräte	31
4.5.1	Lungenfunktionsprüfung	31
4.5.2	Blutgasanalyse	31
4.5.3	Laborchemische Untersuchungen	31
4.5.4	Röntgenologische Untersuchungen	32
4.5.5	Osteodensitometrie	33
4.6	Datenauswertung und Statistik	35
5.	ERGEBNISSE	36
5.1	Demographische Daten	36
5.1.1	Kortisonangst	36
5.1.2	Nebenwirkungen bekannt?	37
5.1.3	Prophylaxe/Therapie einer Osteoporose bekannt?	37
5.1.4	Besteht eine Osteoporoseprophylaxe?	38
5.2	Laborparameter	39
5.2.1	Kalzium	39
5.2.2	Phosphat	39
5.2.3	Alkalische Phosphatase	40
5.2.4	Ostase	40
5.2.5	Osteocalcin	40
5.2.6	Vitamin D	41
5.2.7	Intaktes Parathormon	41
5.3	Multivarianzanalytische Betrachtungen	42
5.4	Osteodensitometrische Ergebnisse	44
5.4.1	T-Score Werte	44
5.4.2	Osteoporosegrade	45
5.5	Röntgenbefunde	47

5.6	T-Score in Beziehung zur kumulativen Steroiddosis	48
5.6.1	ICS-Gruppe	48
5.6.2	CS-Gruppe	48
5.7	T-Score in Beziehung zur Grunderkrankung	49
5.8	T-Score in Beziehung zum Geschlecht	50
5.9	T-Score in Beziehung zum Alter	51
5.10	T-Score in Beziehung zum BMI	52
5.11	T-Score in Beziehung zum Erkrankungsgrad (FEV1)	53
5.12	T-Score in Beziehung zur körperlichen Aktivität	54
5.13	Schmerzen und Osteoporose	55
6.	DISKUSSION	56
6.1	Betrachtung der demographischen Daten	56
6.1.1	Kortisonangst	56
6.1.2	Therapie/Prävention	58
6.2	Laborparameter	59
6.3	Osteodensitometrische Ergebnisse und Röntgenbefunde	62
6.4	Beziehung zwischen Knochendichte und kumulativer Steroiddosis	73
6.5	Beziehung zwischen Knochendichte und Grunderkrankung	74
6.6	Beziehung zwischen Knochendichte und Geschlecht	76
6.7	Beziehung zwischen Knochendichte und Alter	77
6.8	Beziehung zwischen Knochendichte und BMI	78
6.9	Beziehung zwischen Knochendichte und Erkrankungsgrad sowie körperlicher Aktivität	80

6.10	Schmerzen und Osteoporose	81
6.11	Limitation der Arbeit	82
6.12	Allgemeine Betrachtungen und Empfehlungen	84
6.13	Ausblick	86
7.	SCHLUSSFOLGERUNGEN	88
8.	LITERATURVERZEICHNIS	90
	Anhang	101
	Danksagung	106
	Ehrenwörtliche Erklärung	107
	Lebenslauf	108

1 Zusammenfassung

Glukokortikoide werden hauptsächlich zur Behandlung chronischer Lungenerkrankungen eingesetzt und bilden oft ein wirksames und lebensrettendes Element der Therapie obstruktiver Atemwegserkrankungen. Eine „gefürchtete“ Komplikation ist die Entstehung einer Glukokortikoid-induzierten Osteoporose (GIOP). Folgen dieser sind häufig Wirbelkörper-, Schenkelhals- und Radiusfrakturen welche nicht nur zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität und Lebenserwartung der Patienten führen, sondern auch eine außerordentlich hohe ökonomische Belastung für unser Gesundheitssystem darstellen.

Ziel dieser Arbeit war die Bewertung der Knochendichte und des Knochenstoffwechsels bei Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen bei verschiedenen Formen der Steroidtherapie. Im Rahmen einer klinischen Querschnittsstudie wurden 20 Patienten mit inhalativer (ICS-Gruppe) sowie 24 Patienten mit inhalativer und systemischer Steroidtherapie (CS-Gruppe) untersucht. Als Kontrollgruppe (VG) dienten 20 gesunde Probanden bzw. Patienten mit ausschließlich inhalativer Bronchodilatation. Die Untersuchten wiesen im Median eine vergleichbare Erkrankungsdauer und ein vergleichbares Alter auf. Nach Aufklärung und schriftlicher Einwilligung der Patienten über die Untersuchungen erfolgte eine klinische Untersuchung, eine fragebogengestützte Datenerfassung, eine Lungenfunktionsprüfung sowie eine Bestimmung der Blutgase. Zusätzlich zum Basislabor wurden die Knochenstoffwechselfparameter Kalzium, Phosphat, Alkalische Phosphatase, Ostase, Osteocalcin, 25-OH-Vitamin D, 1.25-(OH)₂-Vitamin D sowie das intakte Parathormon erfasst. Eine Röntgenaufnahme der BWS, der LWS in 2 Ebenen und des Beckens diente zum Ausschluss von Hyperostosen, zur Beurteilung der Demineralisation sowie zur Frage vertebraler Frakturen/Wirbelkörperdeformitäten. Die Knochenmineraldichte wurde mittels Zwei-Spektren-Röntgenabsorptiometrie (DXA) im Bereich der LWS, des Schenkelhalses (Neck) sowie des Unterarmes (rFA) gemessen.

Die Patienten der ICS-Gruppe wiesen niedrigere T-Score Werte in Bezug zur VG an allen Messpunkten auf. In der VG zeigte sich bei mehr als der Hälfte der Patienten eine Knochendichteminderung, ein Drittel litt an einer Osteoporose. Die Ergebnisse zeigten für die CS-Gruppe die niedrigsten Knochendichtewerte im Gruppenvergleich und somit den höchsten Anteil an Osteoporose an allen 3 Messbereichen.

Bei Betrachtung der einzelnen Messpunkte fanden sich für alle Gruppen die höchsten T-Score Werte im Bereich rFA. Die niedrigsten T-Score Werte wurden bei den Gruppen VG und ICS im Bereich der Neck-Region, bei der CS-Gruppe im Bereich der LWS gemessen. Signifikante Zusammenhänge zwischen kumulativer Steroiddosis und Knochendichteverlust ergaben sich nicht. Röntgenologische Veränderungen im Sinne einer Demineralisation fanden sich vorwiegend in den Gruppen ICS/CS. Bei einem Drittel der Patienten der CS-Gruppe konnte eine osteoporotisch bedingte Fraktur des axialen Skeletts festgestellt werden. Eine nachgewiesenen Osteoporose/Fraktur war nicht immer mit einem Schmerzereignis verbunden.

Patienten mit COPD oder niedrigem BMI wiesen niedrigere T-Score Werte auf. Geschlechtsspezifische Unterschiede konnten nicht gefunden werden. Demgegenüber zeigte sich eine negative Korrelation zwischen Alter und Knochendichteverlust innerhalb der Gruppen.

Bedenken hinsichtlich einer Steroidtherapie wurden fast ausschließlich von Patienten der CS-Gruppe geäußert. Kenntnisse über eine GIOP als Nebenwirkung einer Steroidtherapie hatten weniger als die Hälfte der Patienten der CS-Gruppe. In den beiden anderen Gruppen war dieser Anteil vernachlässigbar.

Die Medianwerte der bestimmten Laborparameter lagen in den Referenzbereichen und spiegeln die osteodensitometrisch gewonnen Daten nicht wider.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass die Osteoporose im Rahmen pneumologischer Krankheiten eine ernstzunehmende, jedoch häufig unterdiagnostizierte und untertherapierte Erkrankung darstellt. Die Daten bestätigen, dass bei chronisch obstruktiven Patienten bereits durch die zugrunde liegende Erkrankung mit einer Knochendichteverminderung zu rechnen ist. Diese wird sowohl durch eine inhalative, besonders aber durch eine systemische Steroidtherapie potenziert. Ein pneumologisch tätiger Arzt sollte deshalb mit der Diagnose Osteoporose/GIOP vertraut sein und die Patienten über die potentiellen Nebenwirkungen einer Steroidlangzeittherapie aufklären sowie ein osteologisches Profil erstellen, um ggf. eine Prophylaxe bzw. Therapie einzuleiten.

2 Einleitung

2.1 Hintergrund

Was haben eine Koralle, die Stalagmiten und Stalaktiten einer Tropfsteinhöhle, ein griechischer Tempel und ein Skelett - sei es von einem eiszeitlichen Höhlenbär oder einem heutigen Menschen – gemeinsam (Abb. 1)?



Abb. 1: Formationen aus Kalk

Alle bestehen ausschließlich oder überwiegend aus Kalk, einem lebenswichtigen Mineral (Minne, 1991). Mit einer Kalkmangelstörung des Menschen, der Osteoporose, beschäftigt sich diese Arbeit.

Der Begriff „Osteoporose“ wurde 1885 von dem österreichischen Arzt Gustav Pommer geprägt. Er leitet den Terminus aus dem lateinischen „os“ (Knochen) und „porus“ (Loch) ab und gab so der Krankheit ihren Namen. Schon zehn Jahre früher, im Jahre 1875, erkannte Victor von Ebner, dass der Knochen einem ständigen Strukturwandel unterliegt. Heute, im 21. Jahrhundert, zählt die Osteoporose weltweit zu den zehn von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sozialmedizinisch anerkannten Krankheiten (Spitz, 2000). Unter den metabolischen Knochenerkrankungen stellt die Osteoporose die häufigste

Erkrankung mit gesamt ca. 250 Millionen Betroffenen dar (Stracke, 2000; Kämmerer, 2005; Ärzteswoche Wien, 2003).

Infolge der Veränderungen am Knochen bei Osteoporose resultiert ein Anstieg des Frakturrisikos vor allem im Bereich der Wirbelsäule, der Handwurzel (Colles-Fraktur) und des Oberschenkelhalses (Melton, 1995; Kansis et al., 1994). In Deutschland kommt es nach aktuellen Erhebungen aufgrund einer Osteoporose zu 130.000 proximalen Femurfrakturen, 300.000 Wirbelkörperfrakturen und zu mindestens 80.000 Radiusfrakturen pro Jahr (Schikora, 2003). Das Risiko, bis zum Tod eine Osteoporose-typische Fraktur zu erleiden, liegt für 50-jährige Frauen bzw. Männer bei 40% bzw. 13% (proximale Femurfraktur 18% bzw. 6%, Wirbelkörperfraktur 16% bzw. 5%, Unterarmfraktur 16% bzw. 3%) (Wiesner, 1998). Nach Angaben von Roux (Roux, 2000) erleiden 19.2% der Patienten nach Oberschenkelhals- bzw. Wirbelkörperfraktur innerhalb eines Jahres eine weitere Osteoporose-bedingte Fraktur. Das bei einer prävalenten Fraktur um den Faktor 9.3 erhöhte Frakturrisiko wird bei zwei und mehr Frakturen in der Vorgeschichte auf den Faktor 11.9 erhöht.

Osteoporotische Frakturen führen nicht nur zu irreversiblen Einbußen an Lebensqualität und Behinderungen, sondern haben auch ökonomische Auswirkungen. Die Behandlung der Osteoporose assoziierten Frakturen und ihrer Folgeschäden verursachen jährlich Kosten zwischen ca. 4.4 bis 5 Milliarden Euro. Ein erheblicher Teil dieser Aufwendungen - etwa zwei Milliarden Euro - ließe sich durch eine zielgerichtete Prävention einsparen (Oberender und Frittschi, 2003). Trotz dieser Erkenntnisse werden nur ca. 1/3 aller Osteoporoseerkrankungen diagnostiziert, nur 15% der Patientinnen mit Osteoporose behandelt und sogar nur 10% erhalten eine leitliniengerechte Kombinationstherapie (Lüttje und Ruppert, 2001).

In den kommenden Jahrzehnten wird das Problem aufgrund der demographischen Entwicklung an Bedeutung zunehmen (Ruyters und Hess, 2004; Scheidt-Nave, 1997). Allein in Deutschland wird nach einer Berechnung des Statistischen Bundesamtes zur Bevölkerungsentwicklung im Jahr 2050 die Hälfte der Bevölkerung älter als 48 Jahre und ein Drittel 60 Jahre oder älter sein (Sommer, 2003). Diese Zunahme des mittleren Durchschnittsalters führt unter anderem zur Einschränkung oder zum Verlust von Lebensqualität durch Krankheiten, die primär

nicht lebensbedrohend sind, sondern mit Funktionseinschränkungen einhergehen. Als eine dieser Erkrankungen gilt die Osteoporose (Minne, 1991).

Die WHO hat dieser Situation Rechnung getragen und die Osteoporose auf die Liste der zehn wichtigsten zu bekämpfenden Erkrankungen gesetzt. Um die Bedeutung der Erkrankung hervorzuheben, hat sie die Dekade von 2000 bis 2010 zum „Jahrzehnt des Knochens und der Gelenke“ erklärt (Ruyters und Hess, 2004). Am 26.03.2003 wurden erstmalig Leitlinien zur Osteoporose durch den Dachverband der deutschsprachigen osteologischen Fachgesellschaften (DVO) verabschiedet (Faßbender et al., 2003). Nach therapeutischer und prophylaktischer Relevanz erfolgte die Einteilung in drei Untergruppen: „Postmenopausale Osteoporose“, „Altersosteoporose“ und „Glukokortikoid-induzierte Osteoporose“ (GIOP). Dies lässt erkennen, welche Bedeutung der GIOP als sekundäre Osteoporoseform beigemessen wird. Ernüchternd ist dagegen die Tatsache, dass die Mehrzahl der mit Glukokortikoiden behandelten Patienten weder eine osteologische Betreuung noch eine angemessene Therapie erhält, obwohl deren Wirksamkeit wissenschaftlich bewiesen werden konnte.

Ziel muss es daher sein, das Krankheitsbild der Osteoporose in allen Fachrichtungen der Medizin zu etablieren, um so früh wie möglich präventive Maßnahmen einzuleiten. Dazu gehört speziell eine Aufklärung der Patienten über das Krankheitsbild Osteoporose unter einer bestehenden oder geplanten Kortikoidtherapie sowie die Einleitung einer osteologischen Diagnostik.

Das übergeordnete Ziel sollte darauf ausgerichtet sein, den Betroffenen langfristig ein hohes Maß an Lebensqualität zu erhalten und die Osteoporose mit Folgeerkrankungen zu vermeiden oder zu minimieren.

2.2 Osteoporose

2.2.1 Definition

Die Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, charakterisiert durch eine Verminderung der Knochenmasse und Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochengewebes, mit hierdurch reduzierter Festigkeit und erhöhter Frakturgefahr. Diese von der WHO 1994 publizierte Definition der Osteoporose basiert auf dem messbaren Knochenmineralgehalt unter Verwendung der DXA Messung (WHO, 1994; Willburger und Knorth, 2003). Einheitlich wird zur

Beschreibung der Messergebnisse der T-Score Wert akzeptiert (Ringe, 1997). Dieser zeigt die Differenz des Messergebnisses des Patienten zum Mittelwert der maximal erreichbaren Knochenmasse (peak bone mass, PBM) von jungen gleichgeschlechtlichen Erwachsenen (20-45 Jahre) an. Er gibt die Abweichung vom Normalwert in Standardabweichungen oder in Prozent an (Gowin und Felsenberg, 1997).

Tab. 1 gibt die nach klinischen Gesichtspunkten modifizierte Stadieneinteilung der Osteoporose anhand der Knochendichtemessung und des röntgenologischen Befundes der Wirbelsäule wieder (Ringe, 1997; Eastell, 1998).

Tab. 1: Einteilung der Osteoporose in klinische Stadien

Klinisches Stadium		Kriterien
0	Osteopenie (präklinische Osteoporose)	Knochenmineralgehalt vermindert (T-Score: -1,0 bis -2,5 SD) Keine Frakturen
1	Osteoporose (ohne Frakturen)	Knochenmineralgehalt vermindert (T-Score: < -2,5 SD) Keine Frakturen
2	manifeste Osteoporose (mit Frakturen)	Knochenmineralgehalt vermindert 1-3 Wirbelfrakturen ohne adäquates Trauma
3	fortgeschrittene Osteoporose	Knochenmineralgehalt vermindert multiple Wirbelfrakturen oft auch extraspinale Frakturen

2.2.2 Einteilung

Die Einteilung der Osteoporose erfolgt auf der Grundlage von Ätiologie, Verteilungsmuster sowie metabolischer Aktivität.

Einteilung hinsichtlich Ätiologie und Verteilungsmuster

Nach ätiologischen Gesichtspunkten unterscheidet man die primäre (ca. 95%) von der sekundären Osteoporose (ca. 5%). Die primäre Osteoporose ist eine polygenetisch determinierte Erkrankung deren Manifestation in hohem Maße durch Umweltfaktoren, Lebensbedingungen und Begleiterkrankungen beeinflusst wird (Jakob, 2003). Als sekundär werden dagegen Osteoporosen bezeichnet, die

sich auf eine oder mehrere Grunderkrankungen, osteokatabole Medikationen oder sonstige skelettale Noxen beziehen lassen (Ringe, 1993).

Aufgrund des Verteilungsmusters lässt sich eine lokalisierte von einer generalisierten Osteoporose unterscheiden. Die gelenknahe Osteoporose bei rheumatoider Arthritis oder Sudeck-Syndrom zählt zur lokalisierten Osteoporose. Zur generalisierten Form wird die postmenopausale und senile Osteoporose gerechnet. Tab. 2 gibt einen Überblick über die Einteilung der generalisierten Osteoporose (modifiziert nach Stracke, 2000).

Tab. 2: Einteilung der Generalisierten Osteoporose

I. Primäre Osteoporose

1. Idiopathische Osteoporose (juvenil, adult)
2. Postmenopausale Osteoporose (Typ I)
3. Senile Osteoporose (Typ II)

II. Sekundäre Osteoporose

1. Endokrin/metabolisch
Cushing-Syndrom, Hyperthyreose, Hypogonadismus
Hyperparathyreoidismus, Diabetes mellitus, Homozysteinurie
 2. Iatrogen/medikamentös
Glukokortikoide, Heparine, Schilddrüsenhormonüberdosierung
 3. Myelogen/onkologisch
Multiples Myelom, Mastozystose, lymphoproliferative Erkrankungen
 4. Inaktivität, Immobilisation
Bettruhe, Paraplegie, Raumfahrt
 5. Hereditäre Bindegewbserkrankungen
Osteogenesis imperfecta, Marfan-Syndrom, Ehlers-Danlos-Syndrom
 6. Im Rahmen komplexer Osteopathien
renale, intestinale Osteopathie
 7. Alimentär verursachte Osteoporose
zu geringe Kalziumaufnahme, erhöhte Phosphataufnahme
 8. Osteoporose bei Anorexia nervosa
 9. Osteoporose nach Organtransplantation
-

Einteilung hinsichtlich metabolischer Aktivität

Auf der Grundlage der metabolischen Aktivität unterscheidet man die „high turnover“ von der „low turnover“ - Osteoporose. Bei erstgenannter findet sich ein Knochenmasseverlust bei gesteigertem Umbau. Es kommt zu einem Verlust an trabekulärer Knochendichte von $>3.5\%$ jährlich. Typisch ist dies z. B. für die frühe postmenopausale Osteoporose (bis zu 10 Jahre nach der Menopause). Bei der „low turnover“ - Osteoporose findet sich dagegen ein Knochenmasseverlust bei reduziertem Umbau mit einer Abnahme der trabekulären Knochendichte von $<3.5\%$ jährlich. Ein Beispiel hierfür bildet die späte postmenopausale Osteoporose (>10 Jahre nach der Menopause) (Herold, 1999).

2.2.3 Pathogenese

Das Skelettsystem besteht aus einer Außenschicht (Kortikalis bzw. Kompakta, 70-80% des Knochens) und einer netzartigen Innenschicht von trabekulärem Knochen (Spongiosa, 20-30% des Knochens). Es unterliegt wie kaum ein anderes Gewebe einem ständigem Auf (Formation)- und Abbau (Resorption) (Kornak et al., 2003). Tab. 3 gibt einen Überblick über die Knochenzusammensetzung des menschlichen Skeletts (Riggs et al., 1991).

Tab. 3: Knochenzusammensetzung

Typ	Prozentsatz der Skelettmasse	Lokalisation	Mechanische Funktion
Kompakta (kortikaler Knochen)	80%	Schädel, Schaft langer Knochen	Stabilität
Spongiosa (trabekulärer Knochen)	20%	Wirbel, Rippen, Becken Enden langer Knochen	Halt

Verantwortlich für den Knochenumsatz sind mehrere Zellsysteme: *Periostale Zellen* garantieren die äußere Gestalt des Knochengewebes, *Osteoklasten*, *Osteozyten* und *Osteoblasten* dienen der Aufrechterhaltung der Struktur von Kortikalis und Spongiosa (Pollähne et al., 1999).

Nach Abschluß des Längenwachstums sind insbesondere 3 Basismechanismen für die Änderungen der Mikroarchitektur im Rahmen der Anpassung des Knochens an die mechanischen Erfordernisse verantwortlich (Kornak et al., 2003; Pollähne et al., 1999; Rodan, 1998; Riggs et al., 1991; Rodan, 1992; WHO, 1994):

1. Remodeling

Das Remodeling ist der Hauptbestandteil des Skelettumbaus und findet in einer zeitlich streng geregelten Sequenz statt. In der *Resorptionsphase*, die bis zu drei Wochen dauern kann, wird durch Osteoklasten der Knochen an der Oberfläche abgebaut. Die Resorption erfolgt am Bürstensaum, einer spezialisierten Oberfläche der Osteoklastenmembran, die an der Mineralisationsfläche des Knochens anhaftet. Es entsteht eine sogenannte Howship-Lakune mit einer Tiefe von ca. 70 µm. In der folgenden *Umschaltphase* wird eine Zementlinie gebildet. Anschließend beginnt die drei- bis viermonatige *Formationsphase*, in der Osteoblasten auf die Resorptionsfläche einwandern und den verlorenen Knochen durch Neubildung ersetzen. Während dieses Prozesses sezernieren die Osteoblasten Knochenmatrix, die zu mehr als 90% aus Typ I-Kollagen besteht.

Zusammen mit den restlichen 10%, die von nicht-kollagenen Proteinen (z.B. Osteocalcin, Osteonektin, Osteopontin und Fibronectin) gebildet werden, kommt es in der Knochenmatrix zur Mineralisierung. Im Gegensatz zu den Osteoklasten besitzen Osteoblasten Rezeptoren für knochenaktive Hormone wie Parathormon und 1.25-(OH)₂-Vitamin D und synthetisieren eine Reihe von Zytokinen, die wesentliche Funktionen bei der Erhaltung des Fließgleichgewichtes zwischen Knochenan- und -abbau besitzen.

Nach der kompletten Auffüllung der Resorptionslakune geht der betreffende Knochen in eine *Ruhephase* über. Durch Remodeling werden pro Jahr etwa 10% der gesamten Knochenmasse erneuert.

2. Perforation

Infolge osteoklastärer Resorption entsteht, im Gegensatz zur 70 µm tiefen Howship-Lakune, ein enger Kanal im Bereich Spongiosa. Diese Defekte werden nicht durch eine nachfolgende Osteoblastentätigkeit aufgefüllt, sodass eine kleine Menge an Knochensubstanz unwiederbringlich verloren geht. Perforationen stellen einen wesentlichen Mechanismus bei der Entstehung einer Osteoporose dar. Abb. 2 verdeutlicht die Veränderungen der Mikroarchitektur des Knochens bei den verschiedenen Krankheitsstadien in Beziehung zum Normalbefund.

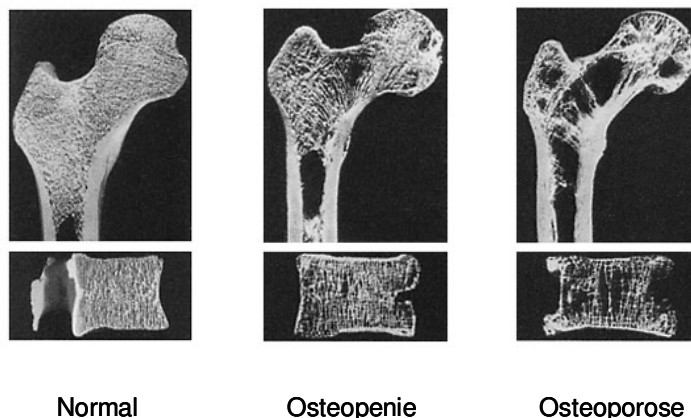


Abb. 2: Mikroarchitektur des Knochens

3. Mikrokallusformation

Als Folge gehäufte Perforationen kommt es zu einer vermehrten Umwandlung plattenartiger Spongiosaelemente in stabartige Strukturen, die eine reduzierte mechanische Belastbarkeit aufweisen. Jene Schwachstellen der Spongiosa

können frakturieren. Diese Mikrofrakturen werden durch Osteoblasten in Form einer Mikrokallusbildung repariert.

Während des Lebens wird durch osteoklastären Abbau und osteoblastären Aufbau die Knochenmatrix ausgetauscht. Die daran beteiligten Zellsysteme unterliegen dabei einer endokrinen und parakrinen Steuerung (Minne et al., 2002). Im Bereich des trabekulären Knochens findet ein vollständiger Ersatz der Materie alle 3 Jahre, im Bereich des kortikalen Knochens alle 30 Jahre statt. Dabei entspricht die Menge des neu gebildeten Knochens in etwa der Menge, die bei der Resorption verloren geht. Im Rahmen der Osteoporoseentstehung verläuft jedoch die Resorption stärker als die Formation. Das schnellere Auftreten eines Knochenschwundes in Regionen mit hohem Spongiosaanteil liegt in der Tatsache begründet, dass im trabekulären Knochengewebe ein ca. achtmal höherer Umsatz stattfindet als im kortikalen Gewebe (Riggs et al., 1991).

Die Entstehung der Osteoporose und somit die Beeinflussung der am Knochenumsatz beteiligten Zellen ist multifaktoriell und setzt an verschiedenen Stellen an. So kommt es beispielsweise bei der postmenopausalen Osteoporose infolge eines Östrogenmangels zu einem Anstieg der Knochenresorptionsrate. Demgegenüber ist der Knochenschwund unter Kortikoidtherapie in einer verminderten Knochenformation begründet (Adachi, 1997). Tab. 4 gibt einen Überblick über regulierende Faktoren des Knochenumsatzes (Wiegand, 2003).

Tab. 4: Regulation des Knochenumsatzes

	Stimulierende Wirkung	Inhibierende Wirkung
Formation	Östrogene Parathormon Progesteron Calcitriol Insulin-like-growth-faktor Platelet-derived-growth-faktor Transforming growth factor- β Prostaglandin E2 Bone morphogenetic proteins Basic fibroblast growth factor	Interleukin-1 Tumornekrosefaktor- α Glukokortikoide
Resorption	Östrogendefizit Parathormon Thyroxin Calcitriol Interleukin-1 Interleukin-6 Interleukin-11 Glukokortikoide Tumornekrosefaktor- α Macrophage-Colony-stimulating factor ODF-RANK Interaktion	Östrogene Interferon- γ Calcitonin Transforming growth factor- β ODF-Osteoprogenin-Interaktion

2.3 Osteoporose im Rahmen pneumologischer Krankheiten

Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen haben ein erhöhtes Risiko eine Osteoporose zu erleiden. Dieses Risiko resultiert bereits aus der der Erkrankung zugrunde liegenden Inflammation, die den Knochenstoffwechsel negativ beeinflusst (Petermann und Welte, 2006). COPD-Patienten haben ein höheres Osteoporoserisiko als Patienten mit Asthma bronchiale (Katsura und Kida, 2002). Bereits ohne Steroidtherapie konnten bei COPD jährliche Knochendichteverluste von ca. 6-12% der bestehenden Knochensubstanz nachgewiesen werden (Smith et al., 1999). Osteopenische bzw. osteoporotische Veränderungen treten ca. 1.5- bis 4-mal häufiger auf als bei Lungengesunden (Bolton et al., 2004). Auch das Risiko für vertebrale Frakturen ist bei Patienten mit COPD, unabhängig von einer Steroidtherapie, erhöht (McEvoy et al., 1998).

Eine begleitende Kortikoidtherapie, als zweiter pathogenetischer Faktor, potenziert das Osteoporose-Risiko erheblich. Etwa 40% aller verschriebenen Kortikoide werden zur Behandlung von Atemwegserkrankungen eingesetzt (Van Staa et al., 2000b). Unter systemischer Therapie steigt das Risiko einer vertebralen Fraktur bei COPD-Patienten auf das 1.8-fache, wobei diese Patienten dann meist schwere und multiple Frakturen erleiden (McEvoy et al., 1998).

Aber auch sogenannte sekundäre Effekte der pneumologischen Erkrankung (z.B. muskuloskelettale Dysfunktion, Inaktivität, Kachexie, hormonelle Dysfunktion) tragen zur Entwicklung einer Osteoporose (z.B. Inaktivitätsosteoporose) bei bzw. potenzieren den Knochendichteschwund. Patienten mit hochgradigen Lungenfunktionsstörungen haben aufgrund der bestehenden Dyspnoe eine eingeschränkte Mobilität. Aktivität bedeutet für diese Patienten eine erhöhte Kraftanstrengung. Resultierend daraus steigt der Grundumsatz und führt zur Entstehung einer pulmonalen Kachexie. Zusätzlich steigt infolge der Dyspnoe der Bedarf an Medikamenten (u.a. Steroiden). Dies führt bei Langzeitanwendung u.a. zur Muskelatrophie und Myopathie, was wiederum in einer verminderten Aktivität endet. Ein *circulus vitiosus* entsteht. So beträgt beispielsweise das Risiko für einen Wirbelkörperbruch für COPD-Patienten mit Osteoporose bis zu 20% pro Jahr. Bereits ein Wirbelkörperbruch führt zu einer Abnahme der Lungenkapazität um bis zu 7%. Dies bedeutet für Patienten mit einer Lungenerkrankung eine erhebliche Verschlechterung der Lebensqualität und folgend der Prognose (Scharla, 2005).

2.3.1 COPD

Der Begriff COPD (chronic obstructive pulmonary disease) umfasst die chronisch-obstruktive Bronchitis, das Lungenemphysem und deren Kombinationen. Definitionsgemäß ist sie eine vermeid- und behandelbare Erkrankung, gekennzeichnet durch eine (nach Gabe von Bronchodilatoren und/oder Glukokortikoiden) *nicht vollständig reversible, in der Regel progrediente* Atemwegsobstruktion assoziiert mit einer abnormen, durch Partikel, Gase und in Europa in erster Linie durch Zigarettenrauch verursachten *systemischen* Entzündungsreaktion mit extrapulmonalen Auswirkungen (Herz- und Kreislauf, Muskulatur, Skelettsystem, Psyche, Stoffwechsel), die zum Schweregrad der Erkrankung beitragen können (Vogelmeier, 2007; GOLD 2007).

Hauptsymptome der COPD sind Husten, regelmäßiger Auswurf sowie Dyspnoe (Kardos, 2004). Die Prävalenz der Erkrankung in Deutschland wird auf 10-15% geschätzt. Während sie derzeit weltweit an vierter Stelle der Todesursachenstatistik rangiert, wird ein weiterer Anstieg der COPD-assoziierten Todesfälle bis zum Jahr 2020 erwartet, so dass sie zu diesem Zeitpunkt den dritten Platz einnehmen dürfte (Murray und Lopez, 1997).

Die COPD ist überwiegend eine Erkrankung der zweiten Lebenshälfte. Hinsichtlich der Therapie stehen 4 therapeutische Ansätze im Vordergrund:

- Prävention (Raucherentwöhnung, Schutzimpfungen, Arbeitsplatzhygiene)
- Medikamentöse Behandlung (β_2 -Sympathomimetika, Anticholinergika, Theophyllin, bei Exazerbationen: zusätzlich Glukokortikoide, Antibiotika)
- Nicht-medikamentöse Behandlung (körperliches Training, Patientenschulung, Physiotherapie, Ernährungsberatung)
- Apparative/operative Behandlung (Langzeit- O_2 -Therapie, nichtinvasive Beatmung, Emphysemchirurgie).

Die Einteilung der COPD nach Schweregrad sowie die Empfehlung zur schweregradabhängigen Therapie sind in Tab. 5 wiedergegeben (Vogelmeier et al., 2007).

Inhalatives Kortison ist bei COPD angezeigt:

1. Zur Senkung der Häufigkeit der Exazerbationen bei Patienten, deren $FEV_1 < 50\%$ liegt und die unter häufigen Exazerbationen ($> 2/\text{Jahr}$) leiden
2. Zur Besserung der Symptome, Belastbarkeit und/oder Lungenfunktion
3. Bei Patienten die sowohl an Asthma als auch an COPD leiden.

Kombinationspräparate (langwirksamer Bronchodilatator und inhalatives Kortison) sind eine compliancefördernde, bequeme Alternative. Die Exazerbationsrate lässt sich hiermit stärker senken als durch die einzelnen Komponenten (Kardos, 2004). Eine Langzeittherapie mit oralen Glukokortikoiden wird bei der COPD nicht empfohlen. Bei akuter Exazerbation der Erkrankung kommt diese Applikationsform jedoch zum Einsatz.

Insgesamt verbleibt ein Anteil von etwa 10-15% aller COPD-Patienten, die auf inhalative oder orale Steroide ansprechen und diese regelmäßig benötigen (Fischer et al., 2002).

Tab. 5: Klinische Einteilung und Stufenplan zur Therapie der COPD

Schweregrad	I: leicht	II: mittel	III: schwer	IV: sehr schwer
Charakteristika	<ul style="list-style-type: none"> • $FEV_1/VC < 70\%$ • $FEV_1 \geq 80\%$ • mit/ohne Symptomatik 	<ul style="list-style-type: none"> • $FEV_1/VC < 70\%$ • $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ • mit/ohne Symptomatik 	<ul style="list-style-type: none"> • $FEV_1/VC < 70\%$ • $30\% < FEV_1 < 50\%$ • mit/ohne Symptomatik 	<ul style="list-style-type: none"> • $FEV_1/VC < 70\%$ • $FEV_1 \leq 30\%$ oder • $FEV_1 < 50\%$ und chronische respiratorische Insuffizienz, Zeichen der Rechtsherz-Insuffizienz
Vermeidung von Risikofaktoren, Grippe- und Pneumokokken-Schutzimpfung. Zusätzlich bei Bedarf kurzwirksamer Bronchodilatator.				
Zusätzlich Dauertherapie mit einem oder mehreren langwirksamen Bronchodilatoren, Rehabilitation.				
Zusätzlich inhalative Glukokortikoide bei wiederkehrenden Exazerbationen.				
Zusätzlich Langzeitsauerstofftherapie bei respiratorischer Insuffizienz. Prüfen, ob chirurgische Behandlung angezeigt ist.				

2.3.2 Asthma bronchiale

Asthma bronchiale ist wie die COPD eine Volkskrankheit. Allein in Deutschland sind etwa 5 Millionen Menschen betroffen (Kroegel et al., 2003). Entgegen dem zurückhaltenden Einsatz von Kortikosteroiden bei der Therapie der COPD bilden die Glukokortikoide die Basistherapie bei Asthma bronchiale. Die Effektivität einer inhalativen Steroidtherapie ist bei Asthma bronchiale ab Stufe II unumstritten. Sie bewirken u.a. eine Lungenfunktionsverbesserung, eine Reduktion der Asthmaanfälle, eine Reduktion der Asthamortalität sowie eine Verbesserung der Lebensqualität und stehen somit im Zentrum der antientzündlichen Therapie

(Gillissen et al., 2003). Die Therapie mit oralen Kortikosteroiden ist bei schwersten Formen des Asthma bronchiale indiziert. Parenteral kommen sie im Rahmen von Exazerbationen, Asthmaanfällen sowie bei Patienten mit Malabsorptionssyndrom oder Bewusstseinsstörungen zum Einsatz (Kroegel, 2002). In der Regel ist eine langjährige Glukokortikoidtherapie zur konsequenten und andauernden Suppression der entzündlichen Atemwegsprozesse erforderlich.

Tab. 6 gibt die Einteilung des Asthma bronchiale und die entsprechende Therapieempfehlung nach Schweregrad wieder (modifiziert nach Kroegel, 2005; Buhl, 2006).

Tab. 6: Klassifikation der Asthma-Schweregrade und schweregradabhängige Therapie

intermittierendes Asthma I	persistierendes Asthma		
	II	III	IV
	geringgradig	mittelgradig	schwergradig
<u>Symptome</u> Seltener $\leq 2 \times$ /Woche Nacht: $\leq 2 \times$ /Monat Kurze Exazerbationen <u>FEV1/PEF</u> $\geq 80\%$ Soll <u>PEF-/ FEV1-Variabilität</u> $< 20\%$	<u>Symptome</u> $\leq 1 \times$ /täglich $\geq 1 \times$ /Woche Nacht: $> 2 \times$ /Monat Exazerbationen können Aktivität beeinträchtigen <u>FEV1/PEF</u> $\geq 80\%$ Soll <u>PEF-/ FEV1-Variabilität</u> 20-30%	<u>Symptome</u> täglich Nacht: $> 1 \times$ /Woche Exazerbationen beeinträchtigen Aktivität und Schlaf β_2 - SM täglich nötig <u>FEV1/PEF</u> 60-80% Soll <u>PEF-/ FEV1-Variabilität</u> $> 30\%$	<u>Symptome</u> täglich Nacht: häufig Häufige Exazerbationen begrenzte physische Aktivität <u>FEV1/PEF</u> $\leq 60\%$ Soll <u>PEF-/ FEV1-Variabilität</u> $> 30\%$
Dauer-Therapie (controller) Keine	Niedrig dosiertes ICS <u>Therapiealternativen</u> Retardiertes Theophyllin Cromone Leukotrienantagonist	Niedrig bis mittelhoch dosiertes ICS plus Langwirksames β_2 - SM <u>Therapiealternativen</u> Mittelhoch dos. ICS + Retardiertes Theophyllin oder Mittelhoch dos. ICS + Langwirksamer orales β_2 - SM oder Hochdosiertes ICS oder Mittelhoch dos. ICS + Leukotrienantagonist	Hochdosiertes ICS plus Langwirksames β_2 - SM plus bedarfsweise Retardiertes Theophyllin Leukotrienantagonist Langwirksamer orales β_2 - SM Orales CS
Bedarfs-Therapie (reliever) <div style="text-align: center;"> \longleftrightarrow Kurzwirksames inhalatives β_2- SM $< 3-4 \times$ tgl. \longrightarrow </div> (alternativ: inhalative Anticholinergika, kurzwirksame orale β_2-SM, kurzwirksame Theophylline)			

2.4 Glukokortikoidtherapie

2.4.1 Wirkmechanismus der Glukokortikoide

Die Wirkung von Kortikosteroiden lässt sich auf vier Ebenen darstellen, zu denen die subzelluläre, die zelluläre, die Gewebe- und die Organebene gehören (Abb. 3). Als lipophile Substanzen treten Kortikosteroide leicht durch die Zellmembran in das Zytoplasma, wo sie nach Assoziation mit intrazellulären Kortikoidrezeptoren in den Zellkern transportiert werden. Im Nucleus binden sie an spezifische DNA-Sequenzen und regulieren so die Aktivierung unterschiedlicher Gene entweder induktiv oder suppressiv. Es kommt zu einer Verschiebung der zellulären Syntheseleistung von proentzündlichen zu vorwiegend antientzündlichen Proteinen. Hierdurch wird nicht nur das entzündliche Mikromilieu im betroffenen Gewebe beeinflusst, sondern es werden auch die spezifischen Funktionen wie Variabilität der Entzündungs- und Strukturzellen moduliert. Die Summe ihrer inhibitorischen Wirkung auf jene Zellen bestimmt den Effekt der Kortikosteroide auf der Gewebeebene und im betroffenen Organ (Kroegel, 2002).

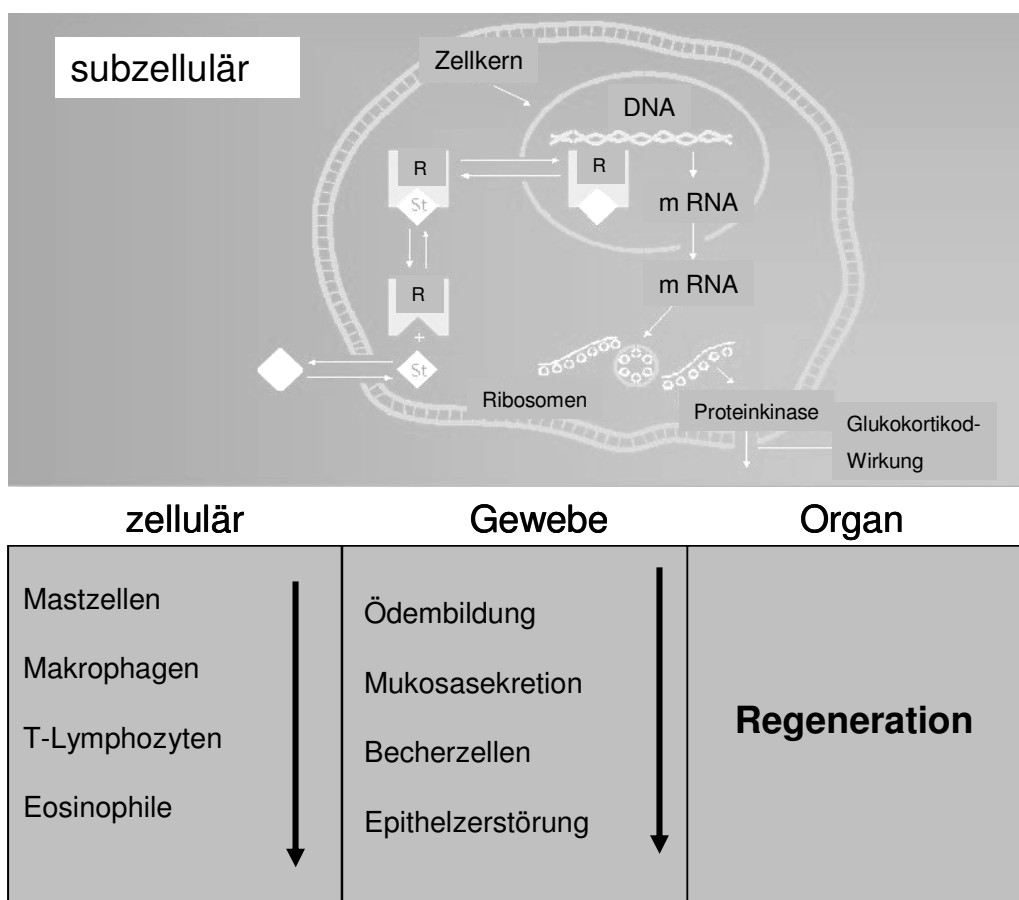


Abb. 3: Wirkebenen von Kortikosteroiden, R=Rezeptor; St=Steroid

2.4.2 Nebenwirkungen der Glukokortikoide

Die unerwünschten Wirkungen ergeben sich aus den pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Daten der einzelnen Kortikoide sowie in Abhängigkeit von lokalen und individuellen Faktoren des Patienten (Kaiser und Kley, 2002) (Tab. 7).

Tab. 7: Einflüsse auf unerwünschte Wirkungen von Kortikoiden

Pharmakodynamik	Pharmakokinetik	individuelle / lokale Faktoren
Art des Kortikoids (Molekülstruktur)	Applikationsweg/ -form	Alter/Geschlecht des Patienten
applizierte Kortikoidmenge	Resorption aus Darm	Stresssituation
Rezeptorstatus der Zelle	enterohepatischer Kreislauf	Krankheit des Patienten
	Lipid/-Wasserlöslichkeit	Co-Krankheiten des Patienten
	lokale Enzymaktivitäten	

Man unterscheidet lokale und systemische Nebenwirkungen.

Lokale Nebenwirkungen

Nach topischer Gabe können am Applikationsort unerwünschte Wirkungen auftreten. Bei inhalativer Glukokortikoidtherapie kommt es häufig zu oropharyngealen Nebenwirkungen (Tab. 8).

Systemische Nebenwirkungen

Je nach Applikationsform gelangen die Kortikoide auf unterschiedlichen Wegen in den Organismus/Kreislauf und entfalten systemische Nebenwirkungen (Tab. 8).

Tab. 8: Nebenwirkungen von Kortikoiden

Lokale Nebenwirkungen	Systemische Nebenwirkungen	
Myopathie der Larynxmuskulatur Dysphonie, Heiserkeit (10-30%) Oropharyngealer Soor (4-14%) Husten Rachenirritationen	ZNS	Steroid Psychose Pseudotumor cerebri
	Auge	Katarakt Glaukom
	Haut	Akne, Alopezie, Atrophie, Purpura, Striae Hirsutismus, Wundheilungsstörung
	Kreislauf	Hypertonie Arteriosklerosefördernd
	Endokrinologie	Stammfettsucht, Diabetes mellitus Hyperlipidämie Suppression der Nebennierenfunktion durch Beeinflussung der Hypothalamus- Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse Wasser- und Natriumretention
	Magen/Darm	Kalium-, Kalzium-, Nitratausscheidung Ulkusneigung, Pankreatitis, Fettleber
	Hämatologie	Lymphozytopenie, Leukozytose, thrombozytose (Thromboseneigung)
	Immunsystem	erhöhte Infektneigung, Candidiasis
	Bewegungsapparat	Myopathie, Muskelatrophie, Wachstumsstörungen Osteoporose aseptische Knochennekrosen

Aufgrund der Pharmakokinetik ist auch bei inhalativer Kortikoidtherapie mit systemischen Nebenwirkungen zu rechnen. Ein großer Teil der inhalierten Dosis (70-85%) wird je nach Gerätetyp und Treibgas im Oropharynx deponiert, durch die Mukosa resorbiert oder verschluckt. Dieser Anteil wird durch den Gastrointestinaltrakt aufgenommen und gelangt über den Pfortaderkreislauf in die Leber, wo das Steroid mehr oder weniger vollständig resorbiert wird. In Abhängigkeit von Partikelgröße bzw. Lösungsmittel erreichen zwischen 15 und 30% der inhalierten Dosis die tiefen Atemwege und werden dort ebenfalls resorbiert (Abb. 4).

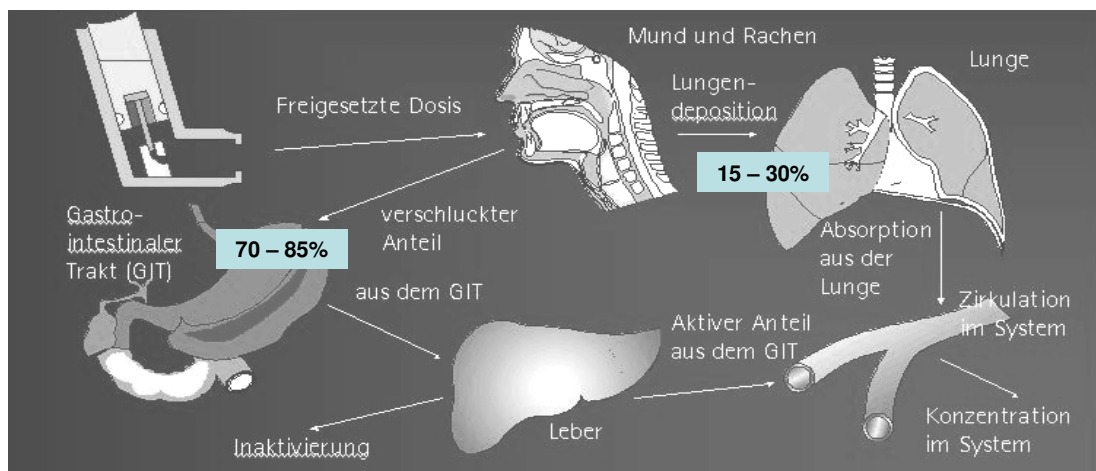


Abb. 4: Pharmakokinetik inhalativer Kortikoide

Die Summe aus dem oral, intestinal und pulmonal resorbierten Anteil sowie das Ausmaß der hepatischen Verstoffwechslung bestimmt den systemisch verfügbaren Anteil der inhalierten Substanz, der für die systemischen Nebenwirkungen verantwortlich ist. Im Hinblick auf Resorption und hepatische Metabolisierung zeigen die verschiedenen heute verfügbaren inhalativen Kortikoide Unterschiede (Kroegel, 2002; Kroegel, 2005) (Tab. 9).

Tab. 9: Eigenschaften inhalativer Kortikoide

Kortikosteroid	Rezeptoraffinität	Lipophilie	Verweildauer	NW
<u>1.Generation</u>				
Beclomethason („Pro-Drug“ Aktivierung Leber>Lunge)	(+)	(+)	kurz (hohe Dosen)	+
<u>2.Generation</u>				
Fluticason	++	++	lang	+
Mometason	++	++	lang	+
Budesonid	(+)	+	lang (Depot -Ester)	+
<u>3.Generation</u>				
Ciclesonid („Pro-Drug“ Aktivierung Ort der Entzündung)	++	++	lang (Depot-Lipidkonjugate)	(+)

2.5 Die Glukokortikoid-induzierte Osteoporose (GIOP)

2.5.1 Allgemeines

Bei der Betreuung von Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen liegt das Hauptaugenmerk auf der Kontrolle der Erkrankung und somit der Reduktion von Symptomen (Biskobing, 2002). Einen großen Stellenwert bei der Behandlung spielen Glukokortikoide. Meist unterliegen Patienten mit einem hohen Schweregrad bzw. bei Exazerbation ihrer Erkrankung einer Steroidlangzeittherapie (Gluck und Colice, 2004). Eine der bedeutendsten, häufig jedoch unterschätzten Nebenwirkung der Glukokortikoide ist die Entwicklung einer GIOP. Diese wurde erstmals von Cushing 1932 beschrieben, der einen Zusammenhang zwischen Knochendemineralisation bei NNR-Hyperplasie infolge eines Adrenocortikotropin-produzierenden Tumors der Hypophyse fand (Cushing, 1932). Aufgrund der niedrigen Prävalenz des sogenannten Cushing-Syndroms maß man dem o.g. Zusammenhang zunächst keine große Bedeutung bei, bis die exogene Zufuhr von Glukokortikoiden als Behandlungskonzept eingeführt wurde. Inzwischen haben zahlreiche Studien den ungünstigen Einfluss einer Glukokortikoidtherapie auf den Knochenstoffwechsel beschrieben (Curtiss et al., 1954; Van Staa et al., 2001; McEvoy et al., 1998; Van Staa et al., 2000).

2.5.2 Epidemiologie

Die GIOP ist die dritthäufigste Osteoporoseform nach der Postmenopausalen- und Altersosteoporose (Hüfner und Siggelkow, 2003). Zur Prävalenz der GIOP existieren keine gesicherten Daten. Bei etwa 40-50% der Langzeit-Glukokortikoid-Patienten ist mit der klinischen Manifestation einer GIOP zu rechnen. Sie dürfte mehrere 100.000 Personen in Deutschland betreffen (Ringe, 1998). Die wichtigsten Ursachen für eine Steroidosteoporose sind in Tab. 10 zusammengefasst (Hüfner und Siggelkow, 2003).

Tab. 10: Ursachen einer Steroidosteoporose

Pharmakologische Glukokortikoidtherapie
> 3 Monate Dosierung > 7,5mg Prednisolonäquivalente
z.B. bei rheumatischen Erkrankungen, obstruktiven Lungenerkrankungen,
Transplantation, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen
Endogenes Cushing-Syndrom
Subklinisches Cushing-Syndrom bei Inzidentalom
Überdosierte Cortisolsubstitution bei Nebenniereninsuffizienz

2.5.3 Pathogenese

Glukokortikoide heben die normale Kopplung zwischen osteoklastärer Knochenresorption und osteoblastärer Formation auf. Dabei überwiegt die Resorption, sodass die Knochenmasse abnimmt. Dies geschieht über verschiedene Pathomechanismen:

- Hemmung der Kalziumabsorption im Darm,
- Verminderte Kalzium-Rückresorption in den Nieren und damit verbunden
- Erhöhte Kalziumausscheidung im Urin,
- Erhöhung der Sekretion von Parathormon,
- Hemmung der Osteoblastenanzahl und -funktion.

Mit Entdeckung des RANK-Ligand (RANKL)/Osteoprotegin (OPG)-Systems wurde ein weiterer Mechanismus der GIOP beschrieben. Glukokortikoide verschieben das RANKL/OPG-Verhältnis in Richtung RANKL und begünstigen dadurch die Knochenresorption (Hüfner und Siggelkow, 2003; Hofbauer und Heufelder, 2001). Abb. 5 gibt einen Überblick der wichtigsten der GIOP zugrunde liegenden Pathomechanismen (modifiziert nach Ringe, 1998; Hüfner und Siggelkow, 2003; Gluck und Colice, 2004; Ringe 2007).

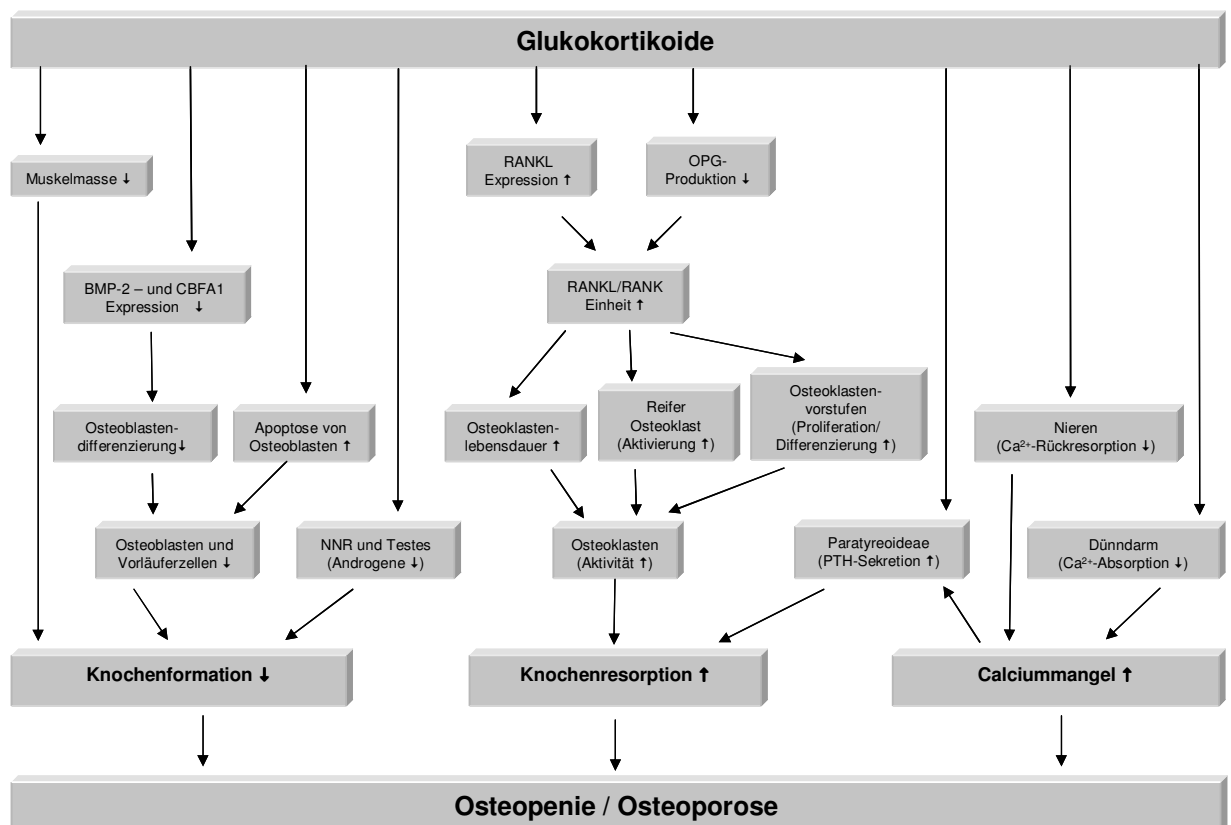


Abb. 5: Pathomechanismen der GIOP

2.5.4 GIOP-Risiko in Abhängigkeit von der Therapieform

Dosierung und Applikationsform haben einen wesentlichen Einfluss auf das Osteoporose- und Frakturrisiko.

Inhalative Glukokortikoidtherapie

Über längere Zeit bestand Unsicherheit darüber, inwieweit inhalativ applizierte Steroide resorbiert werden und schädigend auf den Knochen einwirken können. Eine kontinuierliche inhalative Steroidlangzeittherapie scheint mit einer Knochendichteminderung und einem erhöhten Frakturrisiko einherzugehen (Richy et al., 2003). Eine exakte Schwellendosis für die verschiedenen inhalativen Präparate lässt sich jedoch nicht angeben.

Orale Glukokortikoide

Eine Knochendichteverminderung verbunden mit einem erhöhten Frakturrisiko unter systemischer Steroidtherapie wurde durch zahlreiche Studien belegt (Praet et al., 1992; Del Pino-Montes et al., 1999; Baltzan et al., 1999). Die Angaben darüber, ab welcher Steroiddosis/Steroidtherapiedauer mit Effekten auf den Knochen zu rechnen ist, sind in der Literatur unterschiedlich. Unter physiologischen Bedingungen sezerniert die Nebenniere pro Tag 5 mg PÄ bei Erwachsenen. Vermutet wird deshalb, dass Nebenwirkungen bei einer Glukokortikoiddosis > 5 mg/d über längere Zeit auftreten. Der Knochenschwund unter Steroidtherapie scheint in den ersten 3-6 Monaten am höchsten zu sein. Eine exakte Schwellendosis lässt sich jedoch auch für orale Kortikosteroide nicht definieren (Wong et al., 2002; Gluck und Colice, 2004; Hein et al., 1999). Allerdings hält der Effekt der Steroidmedikation auf den Knochen nicht sehr lange an. In einer Studie an Patienten mit rheumatoider Arthritis war die Knochendichte ein Jahr nach Beendigung einer zweijährigen Steroidtherapie zwar unverändert erniedrigt (van Everdingen et al., 2003), das Frakturrisiko ging aber bereits innerhalb eines Jahres nach Beendigung der Glukokortikoidtherapie fast wieder auf den Ausgangswert zurück (Van Staa et al., 2000b).

Auch die Bedeutung der Tagesdosis/kumulativen Steroiddosis für das Frakturrisiko wird kontrovers diskutiert. So konnte einerseits gezeigt werden, dass eine Gesamtdosis von ≥ 1500 mg Prednisolonäquivalent (rechnerisch einer mittleren Tagesdosis von 4.1 mg über 12 Monate entsprechend) das Risiko einer Hüftfraktur vervierfacht (Vestergaard et al., 2003). Die Auswertung einer großen

britischen Datenbank zeigte eher eine geringe Korrelation zwischen Kumulativdosis und Frakturrisiko, betont jedoch den Einfluss der Tagesdosis (Van Staa et al., 2000a).

Intermittierend zugeführte und parenteral applizierte Glukokortikoide

Bei Exazerbationen verschiedener Erkrankungen ist häufig eine Steroid-Pulstherapie nötig. Über die Wirkung dieser Steroid-Stoßtherapien auf die Knochendichte liegen widersprüchliche Daten vor. In einer Untersuchung an Rheumatikern führte intermittierend intravenös appliziertes Methylprednisolon (jeweils 1000 mg an drei Tagen, bedarfsweise monatliche Wiederholung, kumulative Jahresdosis 18 g) zu einer geringeren Knochendichteminderung als eine tägliche orale Dosis (8.4 mg/d, kumulative Jahresdosis 3 g) (DVO, 2006). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Matsumoto et al. (Matsumoto et al., 2001) bei Asthmapatienten. Hier zeigte sich eine signifikant niedrigere Knochendichte bei Patienten mit Langzeittherapie bzw. häufigeren Pulstherapien/Jahr. Hingegen wurde bei COPD-Patienten nach wiederholten kurzzeitig hochdosierten Gaben (Gesamtdosis ≥ 1000 mg, im Mittel 2.3 g) ein stärkerer BMD-Abfall als unter einer kontinuierlichen Steroideinnahme mit der zehnfachen kumulativen Dosis beobachtet (DVO, 2006).

Fasst man die o.g. Aussagen zusammen ist festzustellen, dass unter Steroidtherapie jeglicher Applikationsform mit Veränderungen des Knochenmetabolismus und der Knochendichte und damit einer Erhöhung des Frakturrisikos zu rechnen ist. Anzumerken ist ferner, dass die Steroidsensibilität des Knochens bei den behandelten Patienten großen Variationen unterliegt. Einige Patienten reagieren sehr „Cortison-empfindlich“ und erleiden bereits nach wenigen Monaten erste Frakturen, andere sind scheinbar „Cortison-resistent“ und haben nach mehrjähriger Zufuhr noch eine weitgehend erhaltene Knochenmasse (Ringe, 1998).

2.5.5 Diagnostik, Therapie und Prophylaxe

Die Diagnostik der Osteoporose stützt sich auf eine ausführliche Anamnese insbesondere mit Blick auf die Risikofaktoren, auf das klinische Bild, die Laborwerte und die radiologischen Untersuchungen. In besonderen Fällen kann auch eine Knochenbiopsie und histologische Beurteilung notwendig sein. Die

Diagnostik wird dadurch erschwert, dass eindeutige Frühzeichen fehlen. Vereinzelt klagten Patienten über akute oder chronische Rückenschmerzen. Oft kommen ein Verlust der Körpergröße um einige Zentimeter, ein Rundrücken, ein verringerter Rippen-Becken-Abstand und das „Tannenbaumphänomen“ (schräg verlaufende Hautfalten am Rücken) hinzu. Der radiologische Befund zeigt eine vermehrte Strahlentransparenz, eine reduzierte Trabekelzeichnung und verschiedene Wirbelkörperdeformitäten (Rahmen-, Fisch- und Keilwirbelbildungen). Die Osteodensitometrie mittels Dual-Energy-Röntgenabsorptiometrie (DXA) im Bereich der LWS, des proximalen Femur und des distalen Unterarmes stellt den Goldstandard zur Knochendichtemessung dar (Niewoehner und Niewoehner, 1999; Genant et al., 1996). Neben dem Basislabor sollte bei speziellen Fragestellungen die Aktivität des Knochenstoffwechsels durch die Bestimmung spezieller Marker bestimmt werden (Seibel et al., 2001; Seibel, 1999). Tab. 11 fasst einige Knochenumsatzmarker zusammen.

Tab. 11: Biochemische Knochenumsatzmarker

	Serum	Urin
Formation	Alkalische Phosphatase, gesamt Ostase Propetide von Typ I-Kollagen Osteocalcin	
Resorption	Kollagen Crosslinks (C-Telopeptid)	Hydroxyprolin Hydroxylisinglykoside Kollagen Crosslinks Pyridinoln und Desoxypyridinolin N-Telopeptid

Patienten unter einer systemischen Glukokortikoidtherapie wird nach den aktuellen Leitlinien eine prophylaktische Kombinationstherapie mit Vitamin D (400-1200 IE/d) und Kalzium (1000-1500 mg/d) empfohlen. Knochenschädigende Substanzen wie Alkohol und Nikotin sollten vermieden werden. Wird die Diagnose einer GIOP gestellt, besteht die Behandlung (zeitgleich zur Prophylaxe) in einer Bisphosphonattherapie. Weitere wichtige Säulen der Osteoporosebehandlung sind die physikalische Therapie und die suffiziente Schmerztherapie der Patienten.

3 Ziele der Arbeit

Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen sind durch die Erkrankung selbst und durch eine oft erforderliche Kortikoidtherapie gefährdet eine Osteoporose zu entwickeln. Die Bedeutung der Kortikoidbehandlung für die Manifestation einer Osteoporose ist jedoch nach wie vor nicht ausreichend definiert.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher zu untersuchen, inwieweit die Osteoporose ein unterschätztes Risiko im Fachgebiet Pneumologie darstellt. Bei Patienten mit chronisch obstruktiven Erkrankungen mit oder ohne Steroidmedikation stellt sich daher die Frage, inwieweit die Ermittlung eines osteologischen Profils notwendig ist. Vor diesem Hintergrund soll die vorgelegte Arbeit dazu beitragen, den Einfluss unterschiedlicher Formen der Kortisontherapie (inhalativ/systemisch) auf die Knochendichte bei Patienten mit COPD oder Asthma bronchiale zu untersuchen.

Hierzu widmet sich die Arbeit insbesondere folgenden Fragen:

Setzen sich Patienten unter Steroidtherapie mit dem Problem Osteoporose auseinander? Besteht eine „Kortisonangst“ seitens der Patienten? Kennen die Patienten Möglichkeiten der Prophylaxe und Therapie einer Osteoporose?

Bestehen Unterschiede hinsichtlich verschiedener Laborparameter bei Patienten unter verschiedenen Formen der Steroidtherapie?

Finden sich osteodensitometrisch Unterschiede zwischen den verschiedenen Formen der Kortikosteroidtherapie?

Unterscheidet sich die Knochendichte an den verschiedenen Messbereichen?

Korreliert die Knochendichte mit der kumulativen Steroiddosis?

Haben die Parameter „Grunderkrankung“, „Geschlecht“, „Alter“, „BMI“, „FEV1“ und „körperliche Aktivität“ Einfluss auf die Knochendichte?

Lässt sich aus den erkennbaren Zusammenhängen definieren, bei welchen Patienten und zu welchem Zeitpunkt eine Knochendichtemessung erfolgen sollte?

4 Material und Methoden

4.1 Datenerfassung

Die Rekrutierung der untersuchten Patienten erfolgte von 2000 bis 2005 in der pneumologischen Ambulanz (u.a. nach Sichtung von 265 Patientenakten) sowie auf der pneumologischen Station der Klinik für Innere Medizin I der Friedrich-Schiller-Universität Jena.

4.2 Patienten

Untersucht wurden 64 Patienten: 29 Frauen (mittleres Alter (MW \pm SD): 55.4 \pm 10.4 Jahre) und 35 Männer (mittleres Alter (MW \pm SD): 57.9 \pm 9.6 Jahre).

Die Patienten wurden in 3 Gruppen aufgeteilt, die in der gesamten Arbeit wie folgt gekennzeichnet werden:

- VG** - Vergleichsgruppe
- ICS** - Patienten mit rein inhalativer Steroidtherapie
- CS** - Patienten mit einer Kombination aus inhalativer und systemischer Steroidtherapie

4.2.1 VG

Die Vergleichsgruppe setzt sich aus 20 Patienten zusammen, 10 Frauen (mittleres Alter (MW \pm SD): 54.2 \pm 8.4 Jahre) und 10 Männer (mittleres Alter (MW \pm SD): 53.3 \pm 6.4 Jahre). Die Patienten sind entweder gesund oder leiden an einer milden Form einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung und benötigen β 2-Mimetika (reliever) zur Symptomkontrolle (Asthma bronchiale Stufe I, COPD Stufe I nach GOLD).

4.2.2 ICS-Gruppe

Die 20 Patienten der ICS-Gruppe, 6 Frauen (mittleres Alter (MW \pm SD): 55 \pm 9.9 Jahre) und 14 Männer (mittleres Alter (MW \pm SD): 57.9 \pm 9.7 Jahre) unterliegen einer regelmäßigen Therapie mit einem inhalativen Glukokortikoid (Asthma Stufe II und III–persistierend, COPD Stufe IIB nach GOLD). Die Erkrankungsdauer beträgt durchschnittlich 11.8 Jahre. Die Therapie wird im Mittel über 9.9 Jahre durchgeführt. Folgende Präparate werden verwendet (Abb. 6): 15 Patienten Budesonid, 1 Patient Beclomethason, 2 Patienten Fluticason Mono sowie 2 Patienten Fluticason als Kombinationspräparat mit Salmeterol.

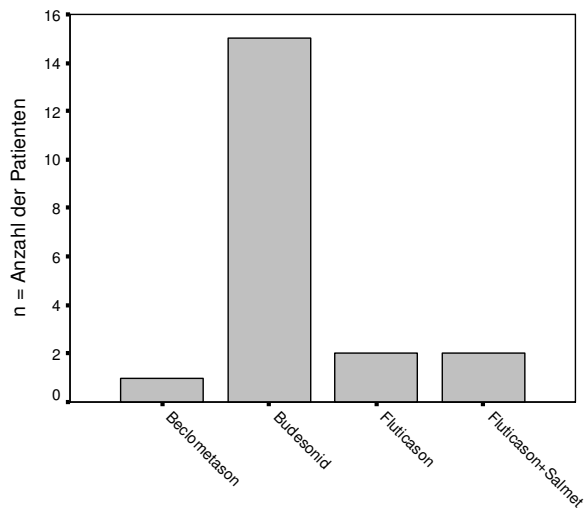


Abb. 6: Inhalative Glukokortikoide der ICS-Gruppe

Aus der durchschnittlichen Tagesdosis wurde die kumulative Dosis pro Jahr ($\text{Dosis}_{\text{max/d}} \times 365$) sowie die kumulative Dosis bezogen auf den Therapiezeitraum ($((\text{Dosis}_{\text{max/d}} \times 365) \times \text{Therapiedauer in Jahren})$) errechnet. Die Äquivalenz-/Tagesdosen inhalativer Steroide sind in Tab. 12 wiedergegeben (Arzneiverordnung, 2001; Buhl 2006).

Tab. 12: Äquivalenz-/Tagesdosen inhalativer Glukokortikoide (μg)

Medikament	Niedrige Dosis	Mittlere Dosis	Hohe Dosis
Beclomethason-dipropionat (BDP)	≤ 500	≤ 1000	≤ 2000
Beclomethason- Hydro-fluoralkan (HFA)	≤ 200	≤ 400	≤ 800
Budesonid	≤ 400	≤ 800	≤ 1600
Budesonid-Turbohaler	≤ 200	≤ 400	≤ 800
Ciclesonid	80-160	160	> 160
Flunisolid	≤ 500	≤ 1000	≤ 2000
Fluticason	≤ 250	≤ 500	≤ 1000
Mometason	200	400	800

Im Durchschnitt inhalieren die Patienten 0.8 mg des Steroids pro Tag. Die kumulative Dosis in einem Jahr beträgt im Mittel 292 mg, über die Therapiedauer berechnet 2733.5 mg. Die einzelnen ICS wurden dosisabhängig als äquivalent betrachtet.

4.2.3 CS-Gruppe

Die CS-Gruppe besteht aus 24 Patienten, 13 Frauen (mittleres Alter (MW \pm SD): 56.5 \pm 12.6 Jahre) und 11 Männer (mittleres Alter (MW \pm SD): 62 \pm 10.6 Jahre). Aufgrund der Schwere der Erkrankung sind diese Patienten neben einer inhalativen auch auf eine kontinuierliche orale und bei Exazerbation auch intravenöse Kortisontherapie angewiesen (Asthma bronchiale Stadium IV, COPD Stadium IV nach GOLD). Der in der vorliegenden Arbeit verwendete Begriff der „systemischen“ Therapie beinhaltet zusätzlich zur inhalativen Medikation auch die Glukokortikoidtherapie per os und intravenös. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer der Patienten beträgt 15.4 Jahre. Eine Therapie mit einem inhalativen Kortikoid erfolgt im Mittel über 9.9, die Therapie mit einem systemischen Steroid über 10 Jahre. Die inhalative Steroiddosis pro Tag beträgt im Mittel 0.75 mg, die kumulative Dosis pro Jahr ca. 270.7 mg und betrachtet über den Zeitraum der Erkrankung 2707.1 mg. Von 9 Patienten wurde Budesonid als Mono-, von 1 Patient als Kombinationspräparat mit Formoterol verwendet. 7 Patienten erhielten eine Fluticason Mono-, 7 Patienten eine Kombinationstherapie mit Salmeterol (Abb. 7).

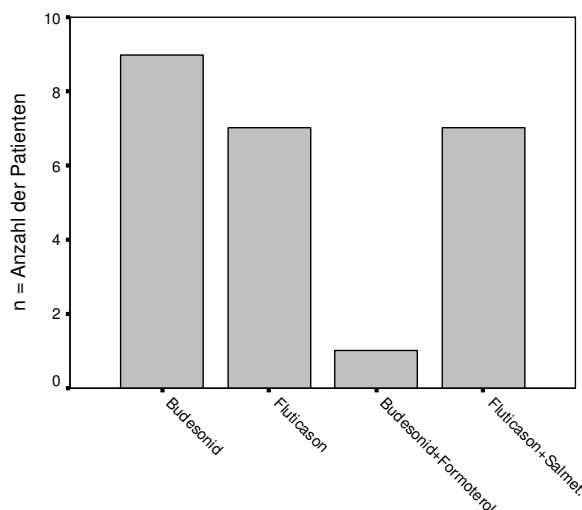


Abb. 7: Inhalative GC der CS-Gruppe

Bei der Mehrzahl der Patienten (n=15) besteht eine Dauertherapie mit Prednisolon. 8 Patienten nehmen Methylprednisolon systemisch zu sich und 1 Patient Fluocortolon (Abb. 8).

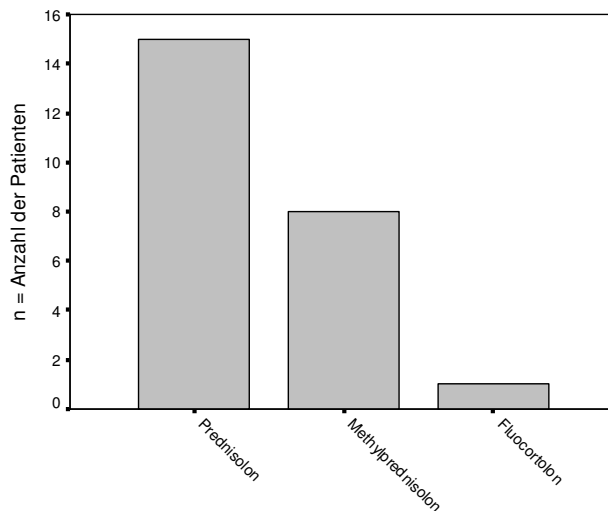


Abb. 8: Systemische GC der CS-Gruppe

Auf der Grundlage der Äquivalenzdosen systemischer Glukokortikoide erfolgte die Umrechnung der individuellen Daten in mg Prednisolonäquivalent (PÄ) (Tab. 13) (Kaiser und Kley, 2002).

Tab. 13: Äquivalenzdosen systemischer Glukokortikoide (mg)

Medikament	Dosierung						
Prednisolon/Prednison	5,0	7,5	10,0	20,0	30,0	40,0	50,0
Methylprednisolon	4,0	6,0	8,0	16,0	24,0	32,0	40,0
Dexa-/Betamethason	0,75	1,13	1,5	3,0	4,4	6,0	7,5
Triamcinolon	4,0	6,0	8,0	16,0	24,0	32,0	40,0
Flucortolon	5,0	7,5	10,0	20,0	30,0	40,0	50,0
Cloprednol	2,5	3,75	5,0	10,0	15,0	20,0	25,0
Hydrocortison	20,0	30,0	40,0	80,0	120,0	160,0	200,0

Die Tagesdosis der systemischen Therapie beträgt im Mittel 9.6 mg PÄ, die kumulative Dosis in einem Jahr 3505.5 mg PÄ, über den gesamten Therapiezeitraum berechnet 37830.6 mg PÄ.

Tabelle 14 gibt die Daten der untersuchten Patienten wieder.

Tab. 14: Patientencharakteristik

	VG	ICS	CS
Anzahl, n	20	20	24
Alter, MW (SD)	53.8 (7.3)	57 (9.6)	59 (11.8)
Geschlecht			
Frauen, n (%)	10 (50)	6 (30)	13 (54.2)
Alter MW (SD)	54.2 (8.35)	55.0 (9.86)	56.5 (12.57)
Männer, n (%)	10 (50)	14 (70)	11 (45.8)
Alter MW (SD)	53.3 (6.43)	57.9 (9.73)	62.0 (10.60)
BMI (kg/m²), MW (SD)	26.5 (3.55)	26.1 (3.33)	26.2 (4.7)
Raucherstatus			
Aktuelle Raucher, n (%)	0	2 (10)	0
Exraucher, n (%)	9 (45)	11 (55)	10 (41.7)
Nichtraucher, n (%)	11 (55)	7 (35)	14 (58.3)
Packungsjahre, MW (SD)	10.55 (13.85)	17.05 (17.45)	7.92 (11.60)
Diagnose			
Gesund, n (%)	7 (35)	0	0
COPD, n (%)	7 (35)	11 (55)	10 (41.7)
Asthma bronchiale, n (%)	6 (30)	9 (45)	14 (58.3)
Diagnosendauer in Jahren, MW (SD)	5.6 (5.6)	11.8 (6.7)	15.4 (8.2)
Inhalative Steroidtherapie			
Dauer in Jahren, MW (SD)		9.9 (5.2)	9.9 (4.2)
kumulative inhalative Dosis (mg)			
am Tag, MW (SD)		0.8 (0.18)	0.74 (0.22)
Gesamt, MW (SD)		2733.5 (1790.5)	2707.1 (1519)
Systemische Steroidtherapie			
Dauer in Jahren, MW (SD)			10 (5.76)
kumulative systemische Dosis (PÄ in mg)			
am Tag, MW (SD)			9.6 (5.9)
Gesamt, MW (SD)			37830.6 (45073.3)
Spirometrie			
FEV1 (% vom Soll), MW (SD)	91.9 (28.1)	74.5 (23.8)	59.9 (29.7)
Blutgasanalyse			
paO2 (mmHg)	75.7 (9.6)	76.1 (11.9)	63 (9.3)
paCO2 (mmHg)	36.3 (3.8)	36.0 (3.4)	36.2 (3.5)
Aktivitätsgrad			
keine Belastung, n (%)		4 (20)	2 (8.3)
unregelmäßige Belastung, n (%)	15 (75)	13 (65)	19 (79.2)
regelmäßige Belastung, n (%)	5 (25)	3 (15)	3 (12.5)

4.3 Studiendesign

Es handelt sich um eine klinische Querschnittsstudie. Nach mündlicher Aufklärung über die geplanten Untersuchungen gaben alle Studienteilnehmer ihr schriftliches Einverständnis. Innerhalb der Therapiegruppen sind Alter, Geschlechtsverteilung, Erkrankungsdauer und Glukokortikoiddosis vergleichbar. Als Ausschlusskriterien wurden definiert: Knochenstoffwechselerkrankungen, Störungen der Schilddrüsen- oder Nebenschilddrüsenfunktion, schwere Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes (z.B. Ulcus ventriculi/duodeni, Malabsorptionssyndrome, rezidivierende Diarrhoen, Magenoperationen), stark eingeschränkte Nierenfunktion bis Dialysepflichtigkeit, maligne Erkrankungen, stattgehabte/laufende Chemotherapie. Ebenfalls von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen waren Patienten, die einer Bisphosphonat-, Fluorid- oder Calcitonintherapie unterliegen bzw. diese schon einmal im Leben erhielten. Unzulässig war außerdem die Einnahme von Wirkstoffen mit möglichem Einfluss auf den Knochen- oder Mineralstoffwechsel (Vitamin A in hohen Dosierungen, Antiepileptika, phosphatbindende Antazida). Zulässig war die Gabe von Heparin im Sinne einer Thromboseprophylaxe.

Bei allen Studienteilnehmern galt folgendes Arbeitsprogramm:

- Datenerhebung mittels Fragebogen
- Lungenfunktionsprüfung
- Blutgasanalyse
- Laborchemische Untersuchungen
- Röntgenologische Untersuchungen
- Osteodensitometrie

Ziel war es, die Untersuchungen am selben Tag durchzuführen. Bei auftretenden Zeitproblemen wurden die Patienten zu den noch ausstehenden Untersuchungen neu einbestellt. Dabei wurde eine Zeitspanne von 14 Tagen nicht überschritten.

4.4 Datenerhebung mittels Fragebogen

Folgende Daten wurden mittels Fragenbogen (siehe Anlage) erfasst:

Patientendaten

Alter, Geschlecht, Körpergröße, Gewicht

Der Body Mass Index (BMI) wurde wie folgt berechnet:

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körpergröße (m)}^2}$$

Entsprechend der Einteilung von Hauner (Hauner et al. 2007) erfolgte die Unterteilung in die BMI Grade: Normgewicht (BMI 18.5-24.9), Präadipositas (BMI 25.0-29.9) und Adipositas (BMI >30.0).

Diagnose/Vorerkrankungen

Spezifische Anamnese

allergische Erkrankungen, Atemwegsinfekte/Jahr, Erstdiagnose COPD oder AB, Familienanamnese, Beruf, Hobby, Exposition

Aktuelle Medikation

Kortikoid-Anamnese

Applikationsform, Zeitraum, Dosierung

Demographische Anamnese

Angst/Bedenken bei der Einnahme von Kortisonpräparaten, Kenntnis über Nebenwirkungen einer Steroidtherapie sowie über Medikamente zur Osteoporoseprophylaxe, eigene Osteoporoseprophylaxe

Sonstiges

u.a. Familien-, Nikotin-, Alkoholanamnese, Knochendichtemessungen, bekannte Osteoporose, Knochen- und Gelenkschmerzen,

körperliche Aktivität [(Grade: keine, unregelmäßig, regelmäßig) gewonnen aus den Einzelparametern Sport (ja/nein) und berufliche-/Tagesbelastung (vorwiegend sitzend, zeitweilig körperliche Belastung, vorwiegend körperliche Belastung)]

(Tab. 15)

Tab. 15: Einteilung in Aktivitätsgrad nach Tagesbelastung und Sport (0-keine Belastung, 1-unregelmäßige Belastung, 2-regelmäßige Belastung)

Tagesbelastung	Sport	
	ja	nein
vorwiegend sitzend	1	0
zeitweilig körperliche Belastung	1	0
vorwiegend körperliche Belastung	2	1

4.5 Messungen und Messgeräte

4.5.1 Lungenfunktionsprüfung

Die Lungenfunktionsprüfung wurde mittels eines Bodyplethysmographen der Firma JAEGER (Master Lab Body) durchgeführt.

4.5.2 Blutgasanalyse

Mit Hilfe des ABLTM 520 Blood Gas System erfolgte eine gemischt arteriell/venöse Blutgasuntersuchung.

4.5.3 Laborchemische Untersuchungen

Routinelabor

BB und Differential-BB, BSG, Schilddrüsenparameter (TSH, T3, fT4), Kreatinin, γ -GT, ASAT, ALAT, Gesamteiweiß, Albumin

Marker des Knochenstoffwechsels (Dörner, 2001)

- Kalzium

Kalzium ist in Form des Hydroxylapatits Hauptbestandteil des Knochens. Es liegt im Blut zu ca. 50% an Eiweiß gebunden, zu ca. 50% in ionisierter Form vor.

Normbereich: 2.1-2.55 mmol/l

- Phosphat

Phosphat ist zu 70-80% im Skelettsystem als Hydroxylapatit, zu 20-30% intrazellulär (zumeist organisch gebunden) und nur zu etwa 1% in ionisierter Form als Orthophosphat in den Körperflüssigkeiten lokalisiert.

Normbereich: 0.83-1.48 mmol/l

- Gesamt Alkalische Phosphatase (Gesamt-AP)

Alkalische Phosphatasen sind membrangebundene Zellenzyme, die in großer Menge im Skelettsystem, im Leberparenchym und in den Gallenwegsepithelien lokalisiert sind.

Normbereich: 1.00-2.85 μ mol/l

- Ostase

Die knochenspezifische alkalische Phosphatase (Ostase) ist in aktiven Osteoblasten während der Knochenneubildung erhöht.

Normbereich:	Prämenopause	5.8–11.6 μ g/l
	Postmenopause	8.5–17.9 μ g/l

- Osteocalcin

Das aus 49 Aminosäuren bestehende Osteocalcin ist ein Vitamin-K-abhängiges und durch 1.25-OH-Vitamin D stimulierbares nicht-kollagenes Knochenprotein, welches 2% des totalen Knochenproteins ausmacht und ausschließlich von Osteoblasten während der Phase der Matrixmineralisation synthetisiert wird. Es ist ein spezifischer Marker der Osteoblastenfunktion bzw. der Osteoidmineralisation. Eine große Streuung (Seibel und Raue, 1996) und die große Instabilität (Faßbender et al., 1995) schränken die Anwendung allerdings ein. Osteocalcin zeigt einen circadianen Rhythmus, eine Kumulation bei Nierenschädigung (renale Eliminierung) und muss nach der Blutentnahme rasch weiterverarbeitet (innerhalb der nächsten ½ Stunde) werden, um einen Verlust an Immunoreaktivität zu vermeiden (Plasmahalbwertszeit von 4 Minuten).

Normbereich: 0.5–7.0 ng/ml

- 25-OH-Vitamin D

25-OH-Vitamin D ist die Hauptform des zirkulierenden Vitamin D und besitzt nur eine geringe biologische Aktivität. 25-OH-Vitamin D ist der beste Indikator für den Vitamin-D-Status.

Normbereich: 9.2–45.2 ng/ml

- 1.25-(OH)₂-Vitamin D

1.25 (OH)₂-Vitamin D ist die biologisch aktive Form des Vitamin D und wird in den Nieren synthetisiert.

Normbereich: 20.0–67.0 pg/ml

- Intaktes Parathormon (iPTH)

Das aus 84 Aminosäuren bestehende iPTH wird in den Nebenschilddrüsen synthetisiert und in Abhängigkeit von der Konzentration des ionisierten Kalziums, des Vitamin D und des Magnesiums sezerniert. Zielorgane des iPTH sind das Skelettsystem und die Nieren.

Normbereich: 10.0–65.0 ng/l

Die Bestimmung der Werte erfolgte durch das Institut für Klinische Chemie der Friedrich-Schiller-Universität Jena.

4.5.4 Röntgenologische Untersuchungen

Zum Ausschluss von Hyperostosen, zur Beurteilung der Demineralisation sowie zur Frage vertebraler Frakturen/Wirbelkörperdeformitäten erfolgte ein Röntgen der

BWS und LWS in 2 Ebenen sowie des Beckens. Diese Untersuchungen wurden im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena durchgeführt und ausgewertet. Die Einteilung des Knochenstatus (Mineralisation) erfolgte in die 4 Grade: unauffällig, beginnende Demineralisation (bDM), Demineralisation (DM) und Fraktur (Fx).

4.5.5 Osteodensitometrie

Die Messung der Knochenmineraldichte erfolgte mittels Dual-Energy-Röntgenabsorptiometrie (DXA) unter Verwendung eines Densitometers des Typs Hologic QDR-4500A der Firma Hologic (Lincoln ST Waltham, USA) an folgenden Stellen des Körpers: Lendenwirbelsäule (LWS), Schenkelhals (Neck), rechter Unterarm (rFA). Die DXA ist der Goldstandard zur Osteodensitometrie (Niewoehner und Niewoehner, 1999; Genant et al., 1996). Sie ist ein nichtinvasives Verfahren, das die Schwächung ionisierender Strahlung im Knochengewebe misst. Diese Schwächung ist dabei vom Massenschwächungskoeffizienten, der Röntgendichte und dem Tiefendurchmesser des Knochens abhängig. Da bei Knochendichteverlust der Tiefendurchmesser und der Massenschwächungskoeffizient kaum variieren, bietet sich die Änderung der Röntgendichte des Knochens als Messparameter an (Gowin und Felsenberg, 1997). Der Vorteil der DXA liegt in der exzellenten, vor allem auch internationalen Standardisierung, dem Vorhandensein von Phantomen zur Kalibrierung von Geräten unterschiedlicher Hersteller, der Erfahrung in Therapiestudien, der kurzen Messdauer, einer geringen Strahlenbelastung, der schmerzlosen Messung und der weiten Verbreitung von Geräten (Wüster et al., 1998). Für die Messungen sind spezielle Lagerungen notwendig, die in Abb. 9 und 10 wiedergegeben sind. Der jeweilige Scan-Bereich wurde markiert.



Abb. 9: Lagerung zur Untersuchung von LWS und Neck

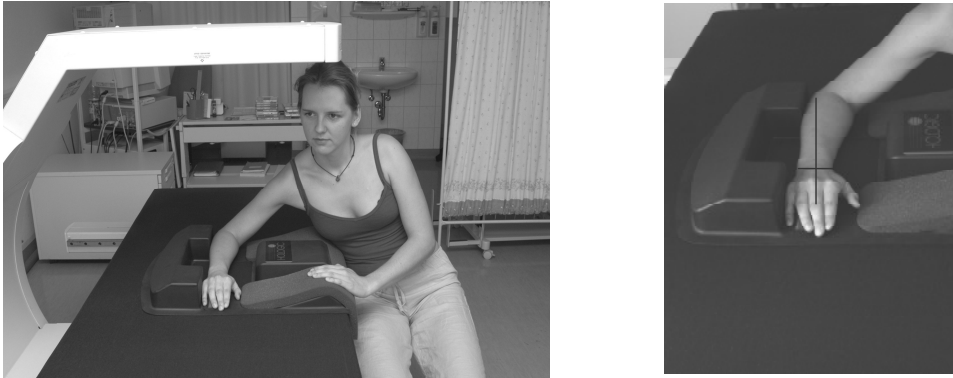


Abb. 10: Lagerung zur Untersuchung des rFA

Zunächst erfolgte ein „Fast array scan“ mit Fächerstrahl um ein Übersichtsbild zu erhalten. Nach Korrektur der Position folgte der „array scan“ mit höheren Scan-Zeilen (32-kanaliger Detektor). Abb. 11 zeigt die durch den Computer verarbeiteten Rohdaten als Bildschirmausgabe (Scanbereich) sowie die dazugehörigen Messwerttabellen. Zur Auswertung wurde die Knochendichte (BMD=Verhältnis von Knochenmineralgehalt zur Messfläche, Maßeinheit: g/cm^2) des Unterarmes, der Neckregion des Schenkelhalses und der LWS ermittelt (der Mittelwert der BMD-Werte von mindestens drei auswertbaren Wirbelkörpern L1-L4 wurde als LWS-Knochendichte definiert). Die Interpretation der Ergebnisse und die Einteilung in die Osteoporosegrade erfolgt mittels der T-Score Werte. Zur Qualitätssicherung wurde täglich eine Eichung des Gerätes unter Verwendung eines Phantoms vorgenommen. Die Messungen und Auswertungen erfolgten durch denselben Untersucher.

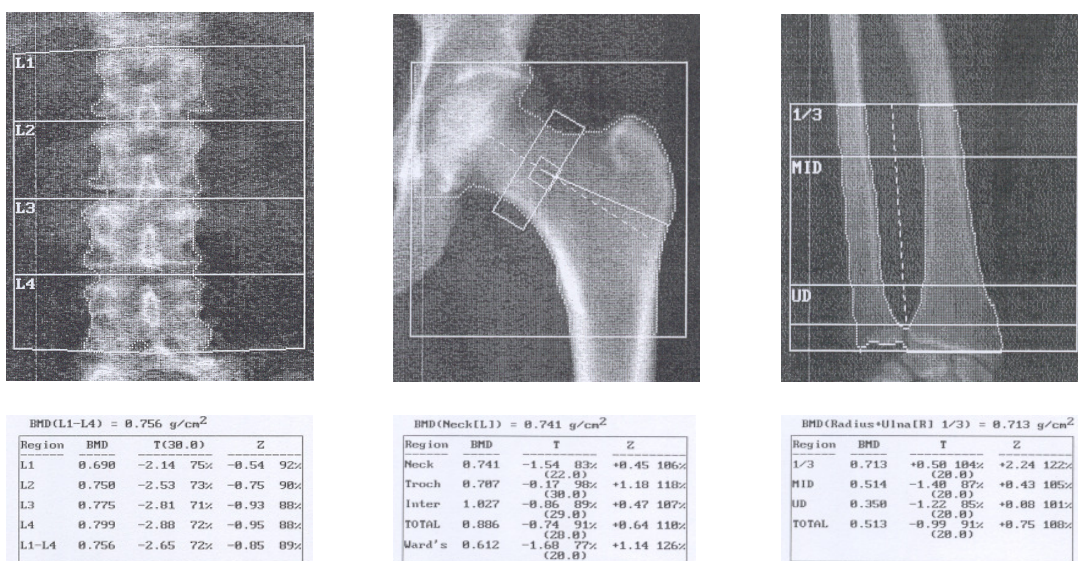


Abb. 11: Scan von LWS, Neck sowie rFA mit Messwerttabellen

4.6 Datenauswertung und Statistik

Die Auswertung und Bearbeitung der Daten erfolgte mit den Computerprogrammen Microsoft Word und Microsoft Excel sowie dem Statistikprogramm SPSS 10.0 für Windows. Da nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden kann, wurden bei den statistischen Analysen grundsätzlich nichtparametrische Tests angewandt (Bortz et al., 1990). Für die graphische Darstellung diente jeweils der Median der Originalwerte mit dem oberen und unteren Quartil (Boxplot mit 25%-und 75%-Perzentil) sowie Maximum und Minimum. Definitionsgemäß nehmen jeweils 50% der Ergebnisse einen Wert größer oder gleich, bzw. kleiner oder gleich dem Median an (Hartung et al., 1999). Ausreißer (Symbol: o) sind dadurch charakterisiert, dass sie mehr als das 1.5fache der Länge der Box von den Perzentilgrenzen entfernt liegen. Extremwerte (Symbol: *) liegen mehr als das 3fache entfernt.

Die Abhängigkeit der Faktoren Alter, Geschlecht, Grunderkrankung, Therapieform, BMI Grad, körperlicher Belastungsgrad, kumulative Steroiddosis und Erkrankungsgrad (FEV1) bezüglich der Osteoporoseentstehung wurde mittels multivariater Verfahren geprüft. Anhand der Größe des errechneten standardisierten β -Koeffizienten der Faktoren lässt sich deren relativer Erklärungsbeitrag für die Regressionsschätzung angeben, d.h. je größer der Koeffizient, desto größer der Einfluß auf die abhängige Variable (Osteoporose). Gruppenvergleiche erfolgten mit dem *Mann-Whitney-U-Test*, einem Test zum Vergleich zweier unabhängiger Stichproben (Bortz et al., 1990). Ergebnisse innerhalb einer Gruppe wurden mit dem *Wilcoxon-Test*, einem Test zum Vergleich zweier abhängiger Stichproben, analysiert.

Um statistisch signifikante Beziehungen zwischen den T-Score Werten und kumulativer Steroiddosis, Alter, BMI und Erkrankungsgrad aufzuzeigen, erfolgte eine nichtparametrische Korrelation unter Verwendung des Spearman Rho Korrelationskoeffizienten. Graphisch wurden jene Beziehungen in einem Streudiagramm dargestellt.

Statistische Signifikanzen mit einem Signifikanzniveau $p \leq 0.05$ wurden im Text als signifikant (bzw. als Symbol *), Signifikanzen mit einem Signifikanzniveau $p \leq 0.01$ als hochsignifikant (bzw. als Symbol **) dargestellt.

5 Ergebnisse

Zunächst werden im Kapitel 5.1 die Ergebnisse der erhobenen demographischen Daten vorgestellt. Im Kapitel 5.2 folgt die Auswertung der laborchemischen Untersuchungen. Punkt 5.3 gibt die statistische Analyse einzelner Faktoren im Hinblick auf eine Osteoporose wider. Kapitel 5.4 befasst sich mit den osteodensitometrisch gewonnenen Daten. Kapitel 5.5 fasst die röntgenologischen Befunde zusammen. Die osteodensitometrisch gewonnenen Ergebnisse in Beziehung zur kumulativen Dosis, zur Grunderkrankung, zum Geschlecht, zum Alter, zum BMI, zum Erkrankungsgrad (FEV1) sowie zur körperlichen Aktivität werden in den Kapiteln 5.6 bis 5.12 beschrieben. Abschließend folgt im Kapitel 5.13 die Darstellung der Ergebnisse zum Thema Schmerz und Osteoporose.

5.1 Demographische Daten

Die 64 Studienteilnehmer wurden über eine bestehende Kortisonangst, über Ihnen bekannte Nebenwirkungen einer Kortisontherapie und über Ihre Kenntnis zur Osteoporoseprophylaxe befragt. Außerdem interessierte, ob selbst eine Osteoporoseprophylaxe vorgenommen wird.

5.1.1 Kortisonangst

Bei ca. der Hälfte der Patienten der CS-Gruppe besteht eine Kortisonangst, in der VG sowie ICS-Gruppe ist dieser Anteil vernachlässigbar (Abb. 12).

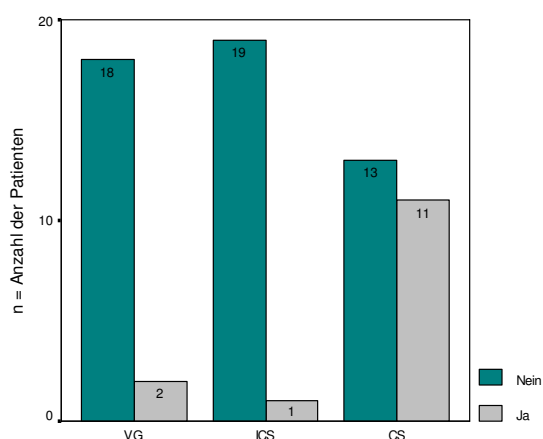


Abb. 12: Kortisonangst in den unterschiedlichen Gruppen

5.1.2 Nebenwirkungen bekannt?

Zunächst wurden die Patienten über Nebenwirkungen einer Steroidtherapie im Allgemeinen, nachfolgend genauer über acht der häufigsten unerwünschten Wirkungen (Gewichtszunahme, Appetitsteigerung, Hautveränderungen, Psychische Störungen, Hypertonie, Augenveränderungen, Osteoporose und Diabetes mellitus) befragt. Mehrfachantworten waren möglich. Im Vergleich zeigt sich, dass ca. zwei Drittel der Patienten die einer systemischen Therapie unterliegen, Kenntnis über Steroidnebenwirkungen besitzen. Am häufigsten werden Gewichtszunahme, Appetitsteigerung, Hautveränderungen und Osteoporose genannt. Weniger Kenntnis haben die meisten Patienten der VG und ICS-Gruppe (Abb. 13, Tab. 16).

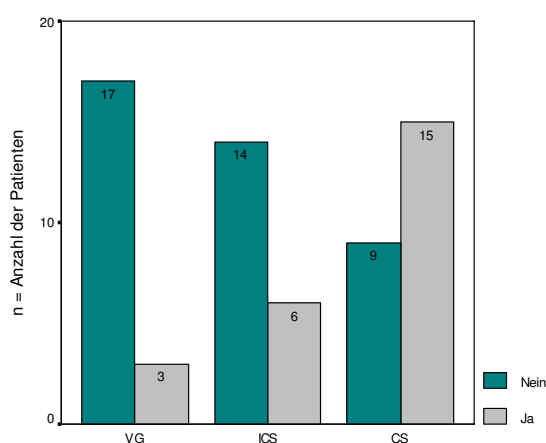


Abb. 13: Wissen über Nebenwirkungen einer Kortisontherapie

Tab. 16: Wissen über häufige Nebenwirkungen einer Kortisontherapie

Nebenwirkung	VG	ICS	CS	Gesamt
Gewichtszunahme	–	3	9	12
Appetitssteigerung	–	1	6	7
Hautveränderungen	–	2	5	7
psychische Veränderungen	–	–	1	1
Hypertonie	–	1	–	1
Augenveränderungen	–	1	3	4
Osteoporose	3	2	10	15
Diabetes mellitus	–	2	3	5
Gesamt	3	12	37	52

5.1.3 Prophylaxe/Therapie einer Osteoporose bekannt?

Lediglich einem Drittel der Patienten mit systemischer Steroidtherapie ist die Notwendigkeit einer Osteoporoseprophylaxe bzw. -therapie bekannt (Abb. 14).

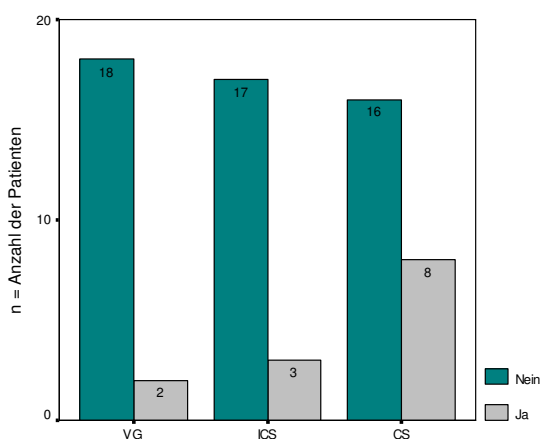


Abb. 14: Wissen über eine Prophylaxe/Therapie der Osteoporose

Hinsichtlich der Osteoporoseprophylaxe und -therapie werden am häufigsten Kalzium und Vitamin D genannt (Mehrfachantworten waren möglich). Bewegung (Sport) ist lediglich 5 Patienten, Fluor als Medikament ist niemandem bekannt (Tab. 17).

Tab. 17: Wissen über Möglichkeiten zur Osteoporoseprophylaxe

Möglichkeiten	VG	ICS	CS	Gesamt
Sport	1	1	3	5
Vitamin D	1	—	5	6
Kalzium	2	3	7	12
Bisphosphonate	—	—	1	1
Fluor	—	—	—	0
Östrogene	1	1	—	2
Gesamt	5	5	16	26

5.1.4 Besteht eine Osteoporoseprophylaxe?

Eine Osteoporoseprophylaxe wird in der VG und in der ICS-Gruppe jeweils von 1 Patient, in der CS-Gruppe von 6 Patienten als Kombinationstherapie mit Kalzium und Vitamin D durchgeführt (Abb. 15)

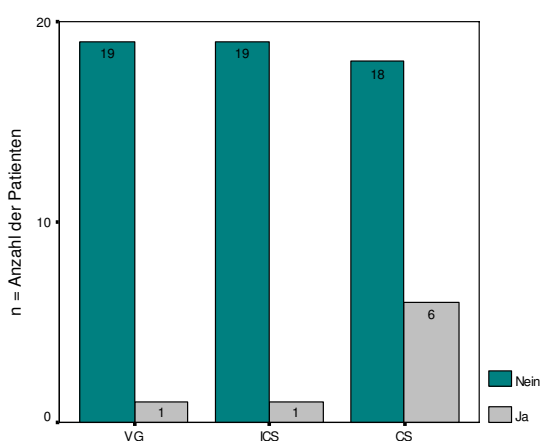


Abb. 15: Eigene Osteoporoseprophylaxe

5.2 Laborparameter

Im Folgenden werden die für den Knochenstoffwechsel bedeutsamen Laborparameter dargestellt. Der Normbereich ist jeweils durch die gestrichelten Linien in den Diagrammen gekennzeichnet.

5.2.1 Kalzium

Mit 2.33 mmol/l (VG), 2.39 mmol/l (ICS) und 2.36 mmol/l (CS) liegen alle Mediane im Normbereich (Abb. 16). Signifikante Unterschiede ergeben sich für die Werte der VG und ICS-Gruppe.

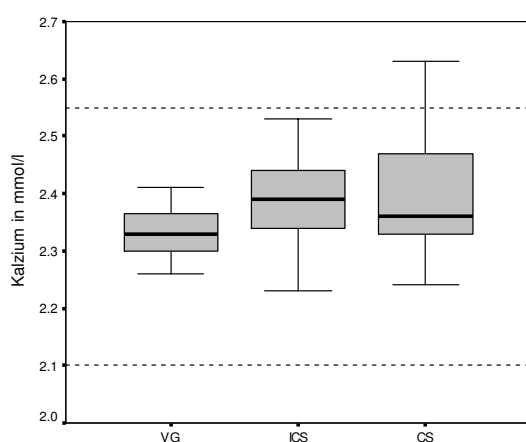


Abb. 16: Kalzium im Serum

5.2.2 Phosphat

Die gemessenen Medianwerte der ICS- und CS-Gruppe liegen signifikant niedriger als die der VG (VG 1.25 mmol/l, ICS 0.98 mmol/l, CS 1.09 mmol/l (Abb. 17)).

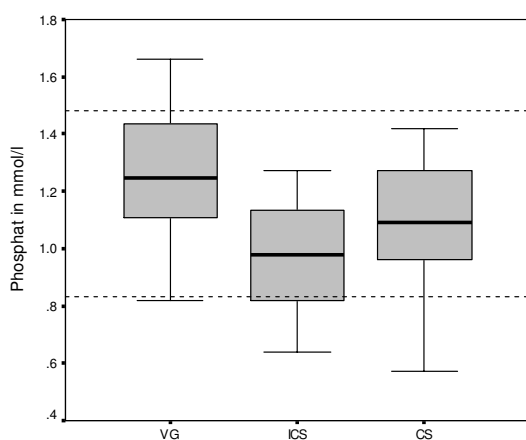


Abb. 17: Phosphat im Serum

5.2.3 Alkalische Phosphatase

Die gemessenen Medianwerte liegen ohne signifikanten Unterschied im Normbereich (VG 1.53 $\mu\text{mol/l}$, ICS 1.85 $\mu\text{mol/l}$, CS 1.81 $\mu\text{mol/l}$) (Abb. 18).

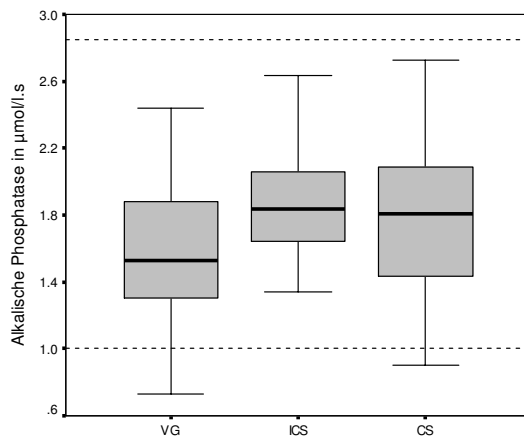


Abb. 18: Alkalische Phosphatase im Serum

5.2.4 Ostase

In der VG liegt der Medianwert bei 7.8 $\mu\text{g/l}$, in der ICS-Gruppe bei 7.9 $\mu\text{g/l}$ und in der CS-Gruppe bei 8.8 $\mu\text{g/l}$ (Abb. 19). Statistisch signifikante Unterschiede finden sich nicht.

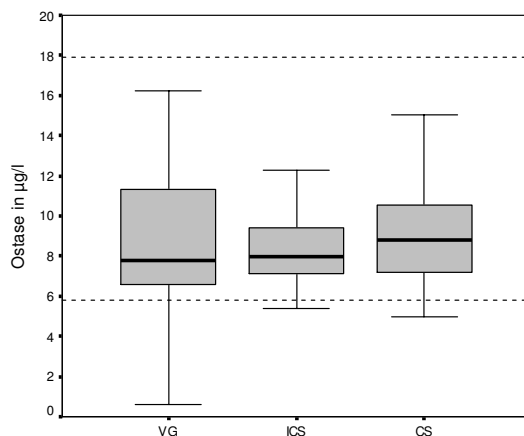


Abb. 19: Ostase im Serum

5.2.5 Osteocalcin

Die drei Mediane (VG 5.6 ng/ml, ICS 5.5 ng/ml, CS 6.2 ng/ml) liegen ohne statistisch nachweisbare Unterschiede im Normbereich (Abb. 20).

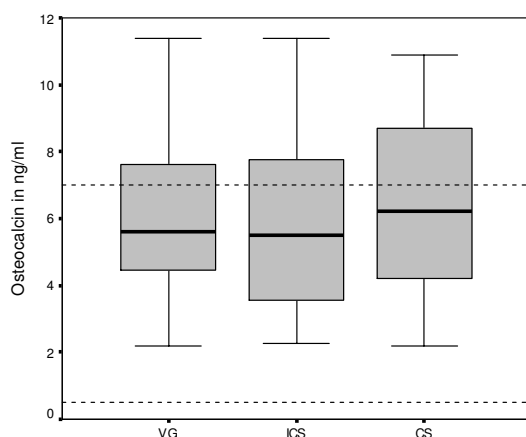


Abb. 20: Osteocalcin im Serum

5.2.6 Vitamin D (Abb. 21)

25-OH-Vitamin D

Die Mediane liegen wie folgt: VG 21.3 ng/ml, ICS 20.2 ng/ml, CS 16.3 ng/ml. Zwischen den einzelnen Gruppen ergeben sich keine Signifikanzen.

1.25-(OH)2-Vitamin D

Ein statistisch signifikanter Unterschied lässt sich zwischen den im Normbereich liegenden Medianen (VG 38.6 pg/ml, ICS 44.9 pg/ml, CS 41.0 pg/ml) nicht nachweisen.

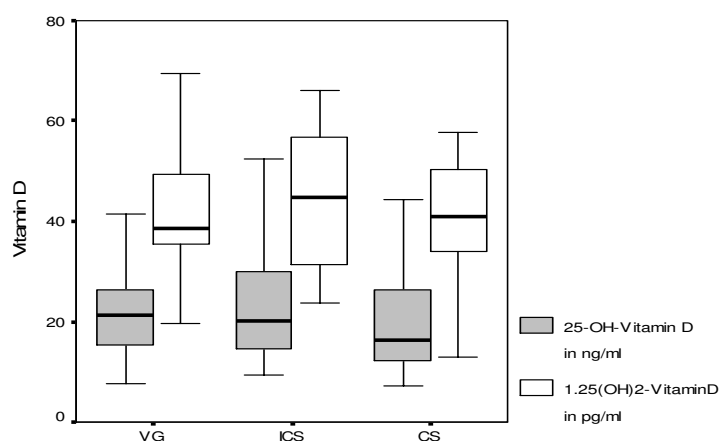


Abb. 21: 25-OH Vitamin D und 1.25-(OH)2-Vitamin D im Serum

5.2.7 Intaktes Parathormon

Die Medianwerte (Abb. 22) liegen bei 25.5 ng/l (VG), 27.4 ng/l (ICS) und 39 ng/l (CS). Eine statistische Signifikanz findet sich zwischen den Gruppen VG/CS.

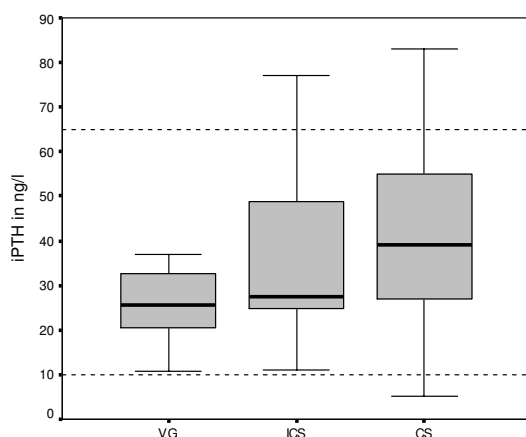


Abb. 22: Intaktes Parathormon im Serum

5.3 Multivarianzanalytische Betrachtungen

Um Aussagen über den Einfluss der Faktoren Alter, Geschlecht, Grunderkrankung (Diagnose), Therapieform, BMI (BMI Grad), körperliche Belastung (Belastungsgrad), kumulative Steroiddosis und Erkrankungssgrad (anhand der FEV 1) hinsichtlich einer Osteoporoseentstehung treffen zu können, wurden zunächst die Daten aller untersuchten Patienten statistisch aufgearbeitet. Hierbei konnte gezeigt werden, dass zunehmendes Alter, Glukokortikoidmedikation in steigender Dosierung, niedriger Belastungsgrad sowie Verminderung der FEV 1 (höherer Erkrankungsgrad) einen signifikanten Einfluss auf eine Osteoporoseentstehung haben (Abb. 23).

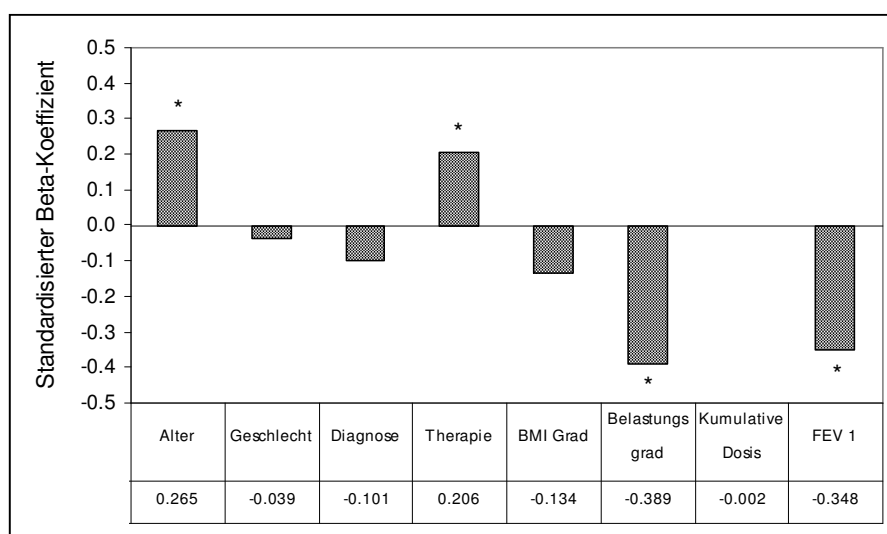


Abb. 23: Standardisierter Beta-Koeffizient der einzelnen Faktoren (x-Achse) in Bezug auf die Diagnose Osteoporose (abhängige Variable) aller Patienten. Die Beta-Koeffizienten der Faktoren sind auch numerisch dargestellt.

Betrachtet man im Folgenden die einzelnen Gruppen, so ergeben sich nur in der CS-Gruppe statistisch signifikante Aussagen. Ein niedriger BMI Grad sowie geringe Belastung gelten somit als prädiktive Faktoren für eine Osteoporoseentstehung in dieser Gruppe (Abb. 24).

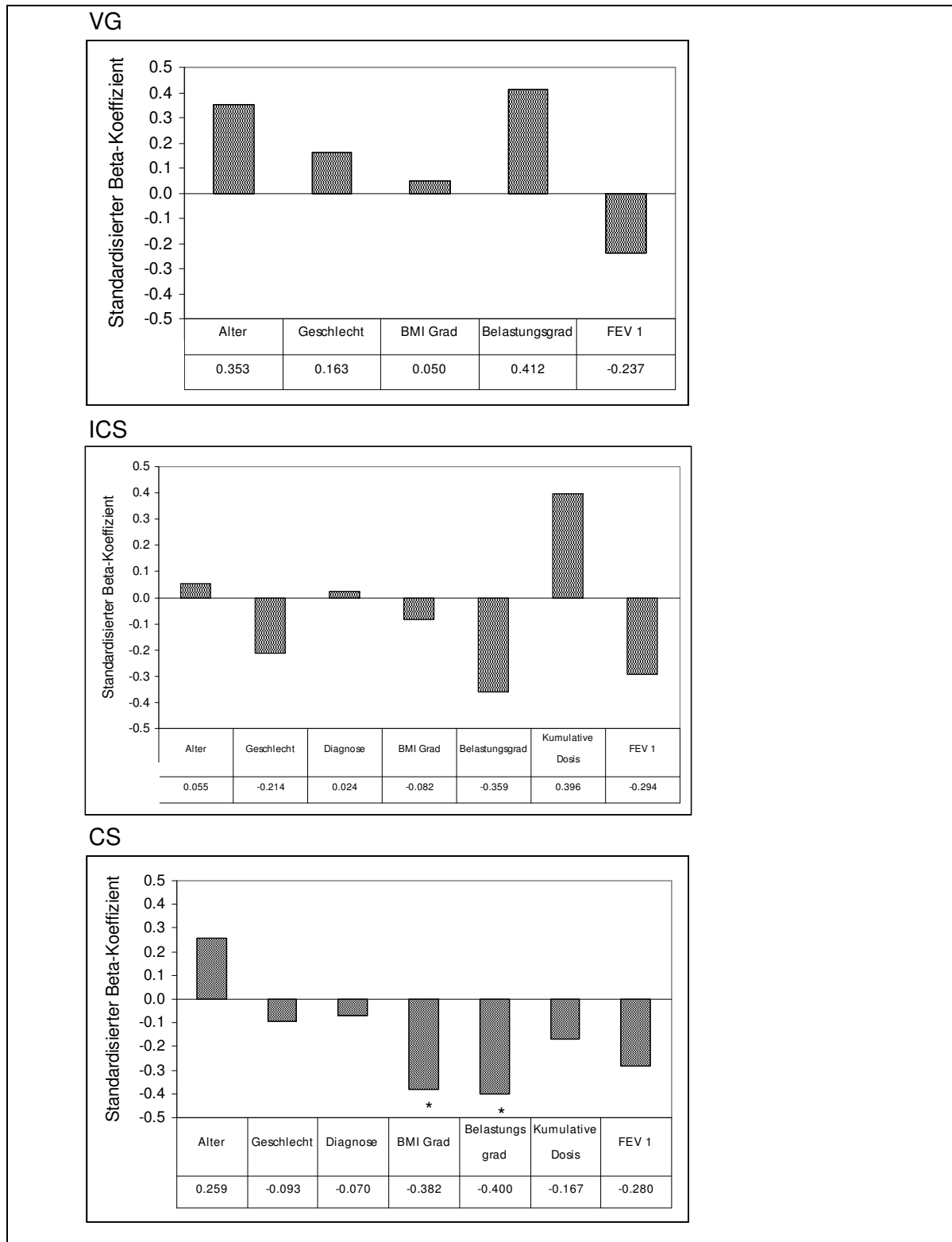


Abb. 24: Standardisierter Beta-Koeffizient der einzelnen Faktoren (x-Achse) in Bezug auf die Diagnose Osteoporose (abhängige Variable) im Gruppenvergleich. Die Beta-Koeffizienten der Faktoren sind auch numerisch dargestellt.

5.4 Osteodensitometrische Ergebnisse

Nachfolgend werden die osteodensitometrisch gewonnenen Daten der Messbereiche (LWS, Neck, rFA) in T-Score Werten im Gruppenvergleich als auch innerhalb einer Gruppe dargestellt. Die Grenzen der Osteoporosegrade nach WHO sind durch gestrichelte Linien gekennzeichnet (normal: T-Score > -1 . Osteopenie: T-Score: -1.0 bis -2.5, Osteoporose T-Score: < -2.5). Abschließend erfolgt die graphische Darstellung der Diagnose.

5.4.1 T-Score Werte

T-Score Werte zwischen den Gruppen an den Messpunkten (Abb. 25)

Es ergeben sich im Median folgende Werte: LWS: VG -0.54, ICS -1.4, CS -2.7. Hierbei finden sich statistisch hochsignifikante Unterschiede zwischen den Gruppen VG/CS sowie signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ICS/CS. Neck: VG -1.1, ICS -1.6, CS -2.5. Der T-Score Wert der CS-Gruppe ist hochsignifikant niedriger als der der VG. rFA: VG 0.52, ICS -0.32, CS -1.9. Dabei finden sich signifikante Unterschiede der T-Score Werte zwischen den Gruppen VG/ICS, hochsignifikant zwischen VG/CS.

T-Score Werte zwischen den Messpunkten innerhalb der Gruppen (Abb. 25)

Die Mediane des T-Score der VG (LWS -0.54, Neck -1.1, rFA 0.52) ergeben jeweils hochsignifikante Unterschiede zwischen den Messbereichen rFA/LWS sowie rFA/Neck. In der ICS-Gruppe (LWS -1.4, Neck -1.6, rFA -0.3) findet sich ein statistisch hochsignifikanter Unterschied zwischen den Messbereichen rFA/Neck. Die Mediane des T-Score der CS-Gruppe (LWS -2.7, Neck -2.5, rFA -1.9) erbringen zwischen den Messbereichen rFA/Neck hochsignifikante sowie zwischen rFA/LWS signifikante Unterschiede.

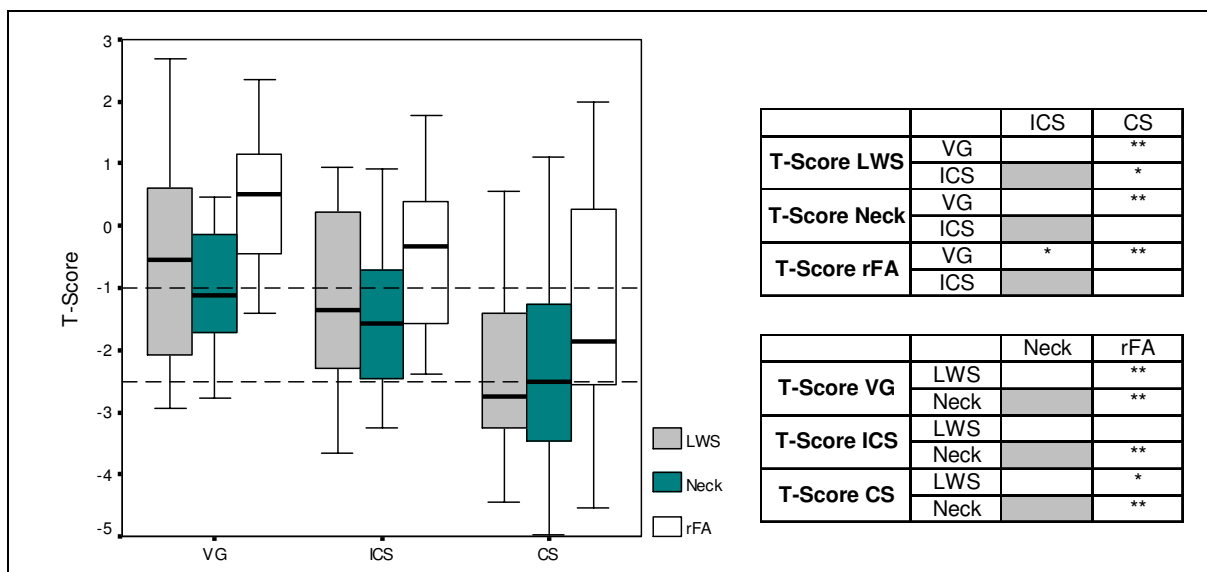


Abb. 25: T-Score im Bereich LWS, Neck, rFA; Signifikanzniveau (*= $p \leq 0.05$, **= $p \leq 0.01$) zwischen den Gruppen sowie innerhalb der Gruppen

5.4.2 Osteoporosegrade

Die nachfolgenden Ausführungen beziehen sich auf die Abb. 26. Für 13 Patienten der CS-Gruppe, 4 der ICS-Gruppe und 2 der VG ergibt sich nach Einteilung der WHO die Diagnose einer Osteoporose im Bereich der LWS. Am Neck leiden 12 Patienten der CS-Gruppe, 5 der ICS-Gruppe und 2 der VG an einer Osteoporose. Am Messpunkt rFA weist der überwiegende Anteil der VG (18) und ICS-Gruppe (14) einen Normalbefund auf. Für die CS-Gruppe ergibt sich demgegenüber nur für 8 Patienten ein Normalbefund. Jeweils 8 Patienten weisen eine Osteopenie und eine Osteoporose auf.

Betrachtet man die einzelnen Messungen zusammen (niedrigster T-Score Wert Diagnose bestimmend) weisen 14 Patienten der CS-Gruppe eine Osteoporose, 6 eine Osteopenie und lediglich 4 einen Normalbefund auf. Auch in der ICS-Gruppe findet man überwiegend osteodensitometrisch erfassbare Knochen-dichteveränderungen (9 Patienten mit Osteoporose, 5 mit Osteopenie). Selbst in der VG-Gruppe leiden nach WHO-Kriterien 4 Patienten an einer Osteoporose, 8 an einer Osteopenie.

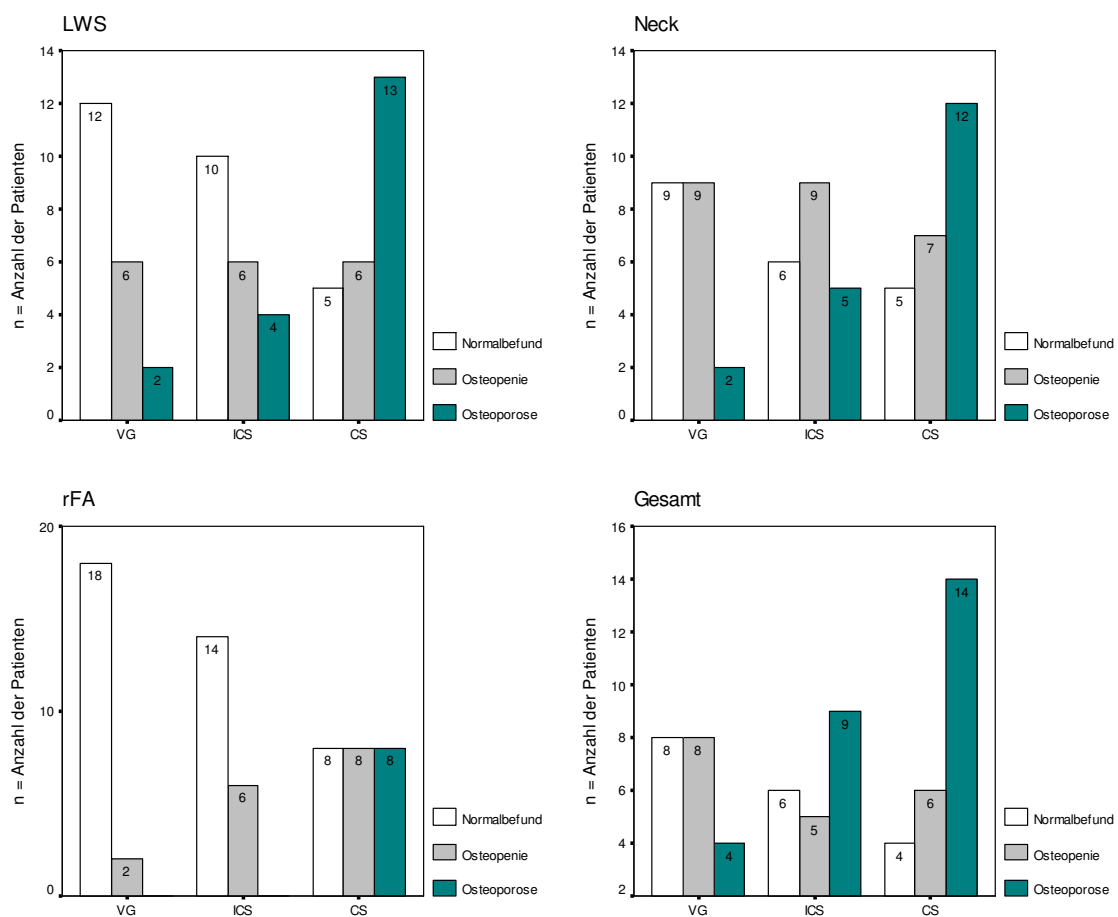


Abb. 26: Osteoporosegrade der Messbereiche sowie Gesamt (nach WHO)

5.5 Röntgenbefunde

Die radiologische Darstellung von Beckenknochen, BWS und LWS ergibt in der VG überwiegend unauffällige röntgenologische Befunde. Allerdings weist auch 1 Patient eine Fraktur im Bereich der LWS auf. Röntgenologisch nachweisbare Demineralisation findet man in der *ICS-Gruppe* bei 19 Patienten im Bereich der BWS und 18 Patienten im Bereich der LWS. 10 Patienten dieser Gruppe zeigen im Bereich des Beckens einen unauffälligen röntgenologischen Befund. Frakturen finden sich nicht. Demgegenüber haben 7 Patienten der *CS-Gruppe* bereits eine Fraktur erlitten (4 im Bereich der LWS, 2 im Bereich BWS und 1 Patient im Bereich des Beckens). Bei 5 Patienten dieser Gruppe zeigt sich im Bereich des Beckens röntgenologisch ein unauffälliger Befund, im Bereich der BWS bzw. LWS lediglich jeweils nur bei 2 Patienten (Abb. 27).

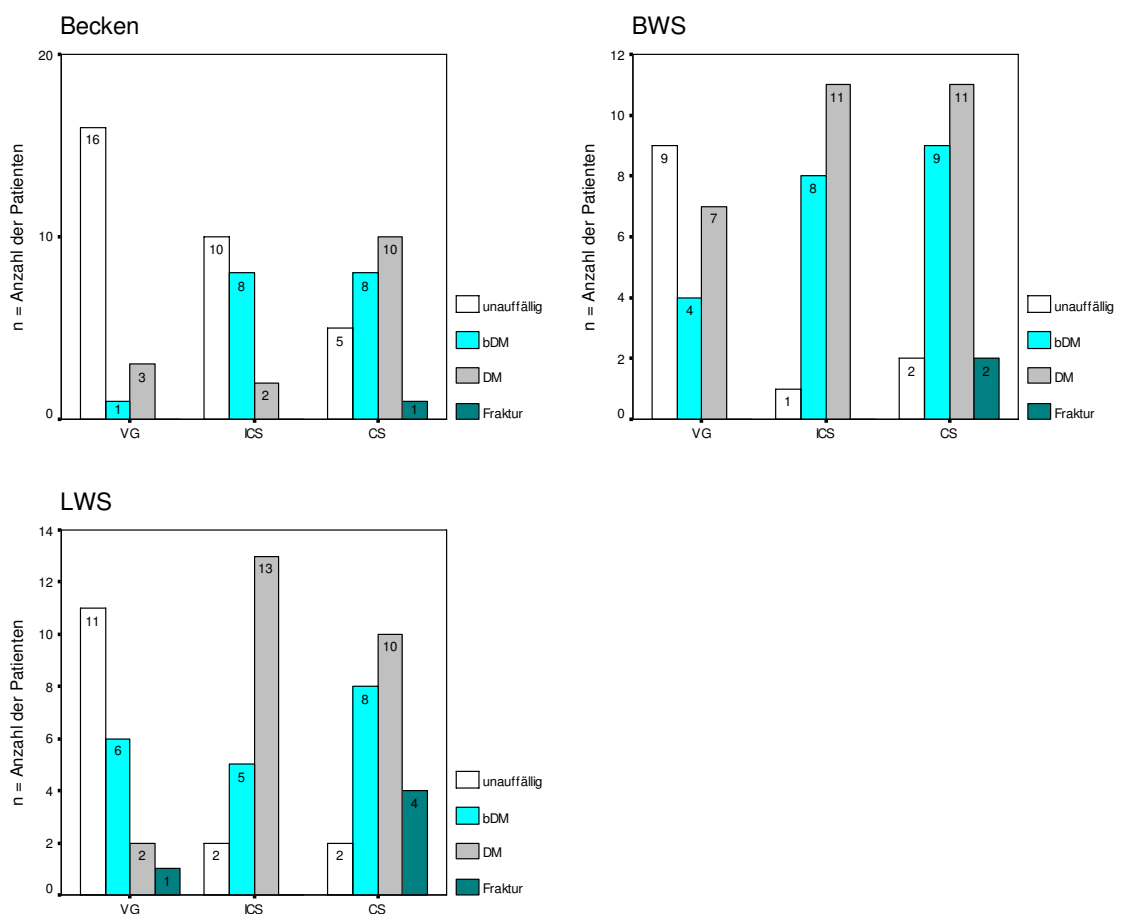


Abb. 27: Frakturhäufigkeit (bDM=beginnende Demineralisation, DM=Demineralisation)

5.6 T-Score in Beziehung zur kumulativen Steroiddosis

5.6.1 ICS-Gruppe

Die kumulative Dosis an inhalativem Steroid beträgt 2190 mg im Median. Es zeigt sich die Tendenz abnehmender T-Score Werte mit steigender kumulativer Dosis. Signifikanzen finden sich jedoch nicht (Abb. 28).

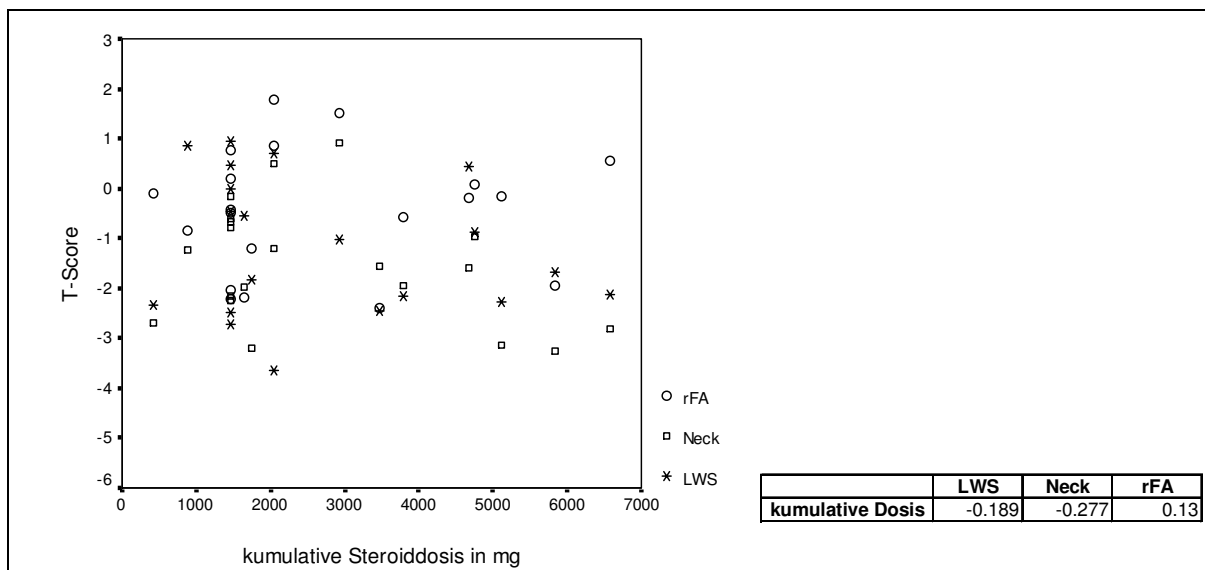


Abb. 28: T-Score Werte im Bereich LWS, Neck, rFA in Beziehung zur kumulativen inhalativen Dosis sowie Spearman-Rho Korrelationskoeffizient (*= $p \leq 0.05$, **= $p \leq 0.01$)

5.6.2 CS-Gruppe

Kumulativ ergibt sich eine Dosis von 24674 mg PÄ im Median. Eine signifikante Korrelation zwischen T-Score Werten und kumulativer Steroiddosis findet sich ebenfalls nicht (Abb. 29).

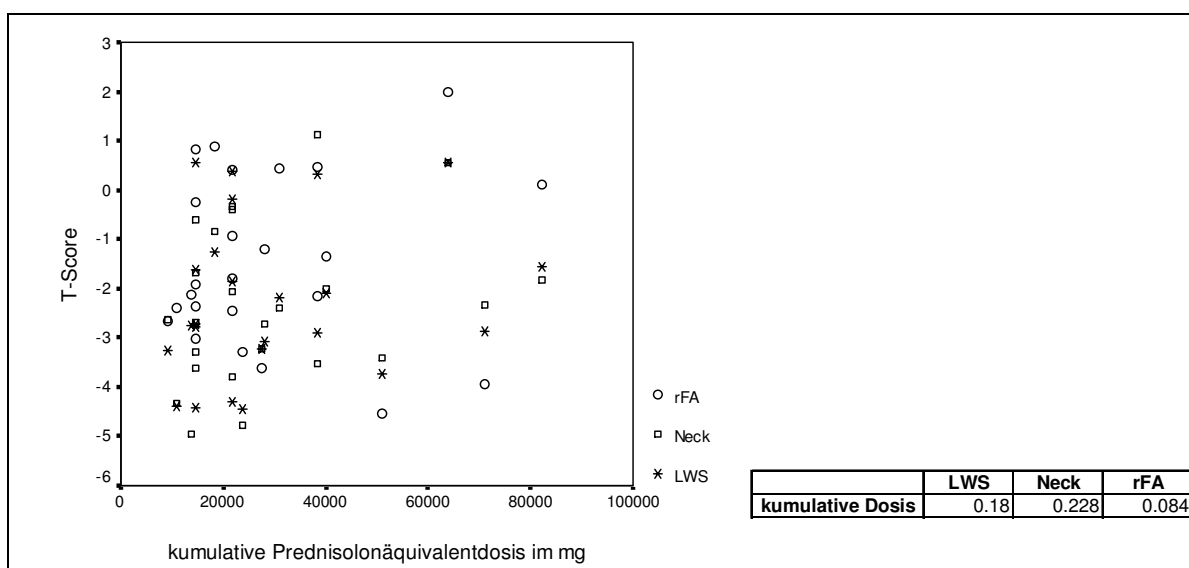


Abb. 29: T-Score Werte im Bereich LWS, Neck, rFA in Beziehung zur kumulativen Steroiddosis sowie Spearman-Rho Korrelationskoeffizient (*= $p \leq 0.05$, **= $p \leq 0.01$)

5.7 T-Score in Beziehung zur Grunderkrankung

Wie in Tab. 14 dargestellt, finden sich in der VG 7 Gesunde, 6 Patienten mit Asthma und 7 mit COPD. Signifikante Unterschiede im T-Score zeigen sich nicht (Abb. 30). In der ICS-Gruppe leiden 9 Patienten an Asthma und 11 an COPD. Die Patienten mit COPD weisen tendenziell niedrigere T-Score Werte an den Messpunkten auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Erkrankungsgruppen findet sich nur im Bereich des rFA.

14 Patienten der CS-Gruppe leiden an Asthma, 10 an COPD. Erneut finden sich diskret niedrigere T-Score Werte der Patienten mit COPD, eine Signifikanz lässt sich nicht nachweisen.

Auffällig sind erniedrigte T-Score Werte von -2 im Bereich der LWS und -1.2 im Bereich des Neck auch bei den Gesunden Probanden.

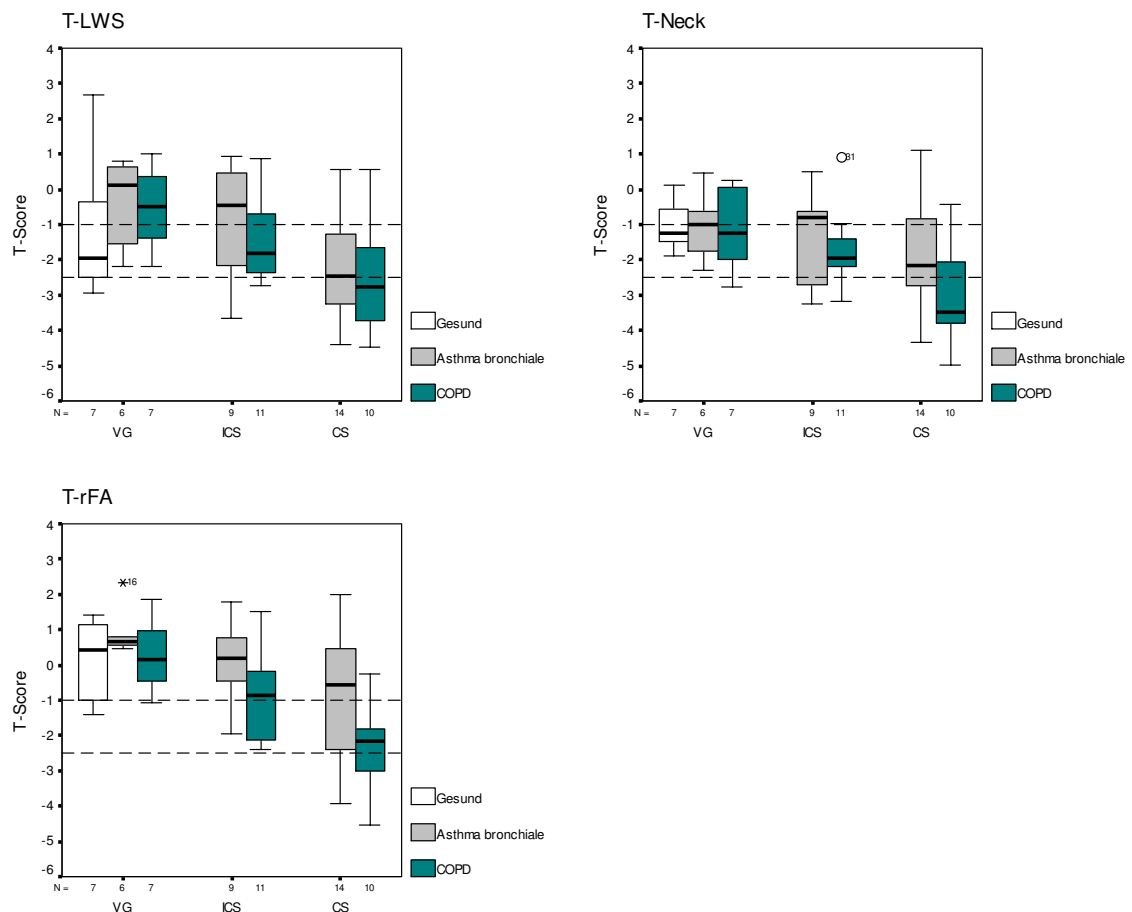


Abb. 30: T-Score der Messpunkte im Gruppenvergleich in Beziehung zur Erkrankung (o=Ausreißer, *=Extremwert)

5.8 T-Score in Beziehung zum Geschlecht

Die nachfolgenden Ausführungen beziehen sich auf die Abb. 31.

Die *VG* besteht aus 10 Männern und 10 Frauen. Hier sind, bis auf den Bereich der LWS in dem die Frauen niedrigere T-Score Werte im Median aufweisen (ohne Signifikanz), die Werte annähernd gleich.

In der *ICS-Gruppe* sind 14 männliche und 6 weibliche Patienten. Im Median weisen die Männer niedrigere T-Score Werte an den 3 Messpunkten auf. Statistische Signifikanz besteht für den Bereich rFA.

Die 11 Männer und 13 Frauen der *CS-Gruppe* weisen für LWS und Neck ähnliche Mediane auf. Die Werte im Bereich des rFA sind bei den Männern niedriger, statistische Signifikanz besteht nicht.

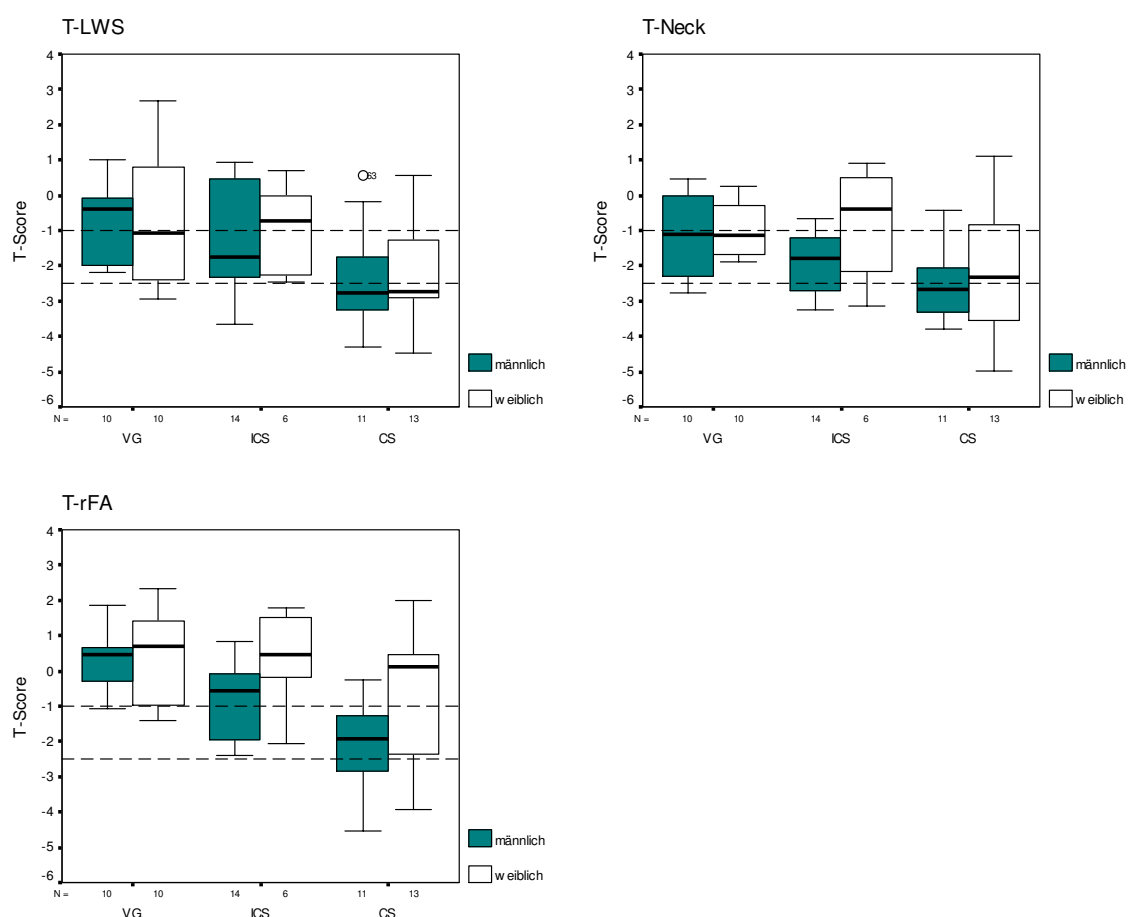


Abb. 31: T-Score der Messpunkte im Gruppenvergleich in Beziehung zum Geschlecht (o=Ausreißer)

5.9 T-Score in Beziehung zum Alter

Hinsichtlich des Alters finden sich keine signifikanten Unterschiede (Abb. 32).

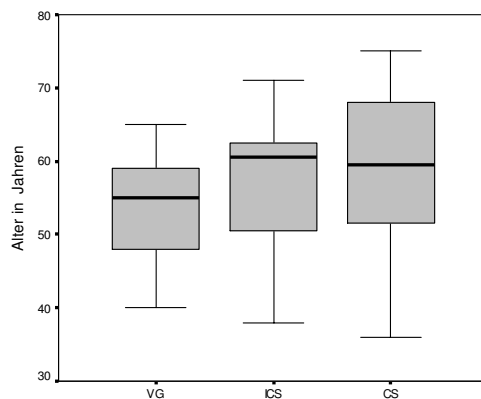


Abb. 32: Alter im Gruppenvergleich

Bei Betrachtung des Korrelationskoeffizienten zeigt sich eine überwiegend negative Korrelation. Statistische Signifikanz ergibt sich für die Bereiche rFA in der VG und Neck in der CS-Gruppe. Hochsignifikante Zusammenhänge zeichnen sich jeweils für den Messbereich rFA in der ICS- und CS-Gruppe ab (Abb. 33).

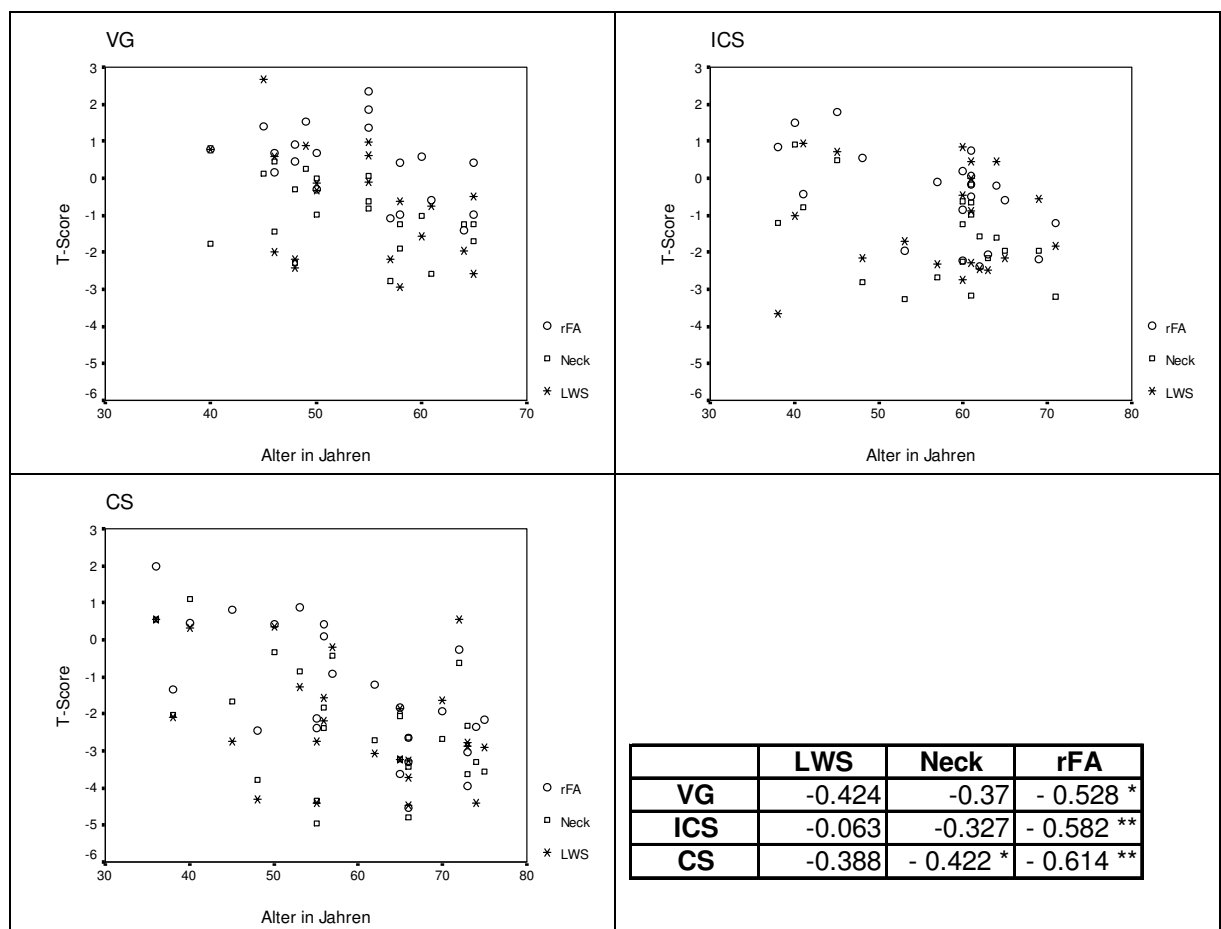


Abb. 33: T-Score Werte im Bereich LWS, Neck, rFA in Beziehung zum Alter im Gruppenvergleich sowie Spearman-Rho Korrelationskoeffizient (*= $p \leq 0.05$, **= $p \leq 0.01$)

5.10 T-Score in Beziehung zum BMI

Die Mediane des BMI zeigen keine signifikanten Unterschiede (Abb. 34).

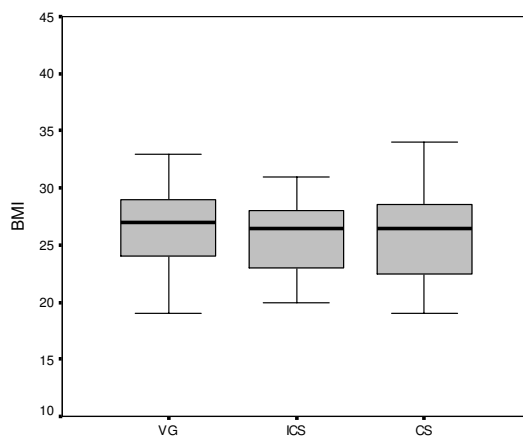


Abb. 34: BMI im Gruppenvergleich

Insbesondere für die CS-Gruppe zeigt sich eine Korrelation zwischen BMI und T-Score. Statistisch signifikante Korrelationen finden sich hierbei für den Messbereich LWS, hochsignifikant für den Bereich Neck (Abb. 35).

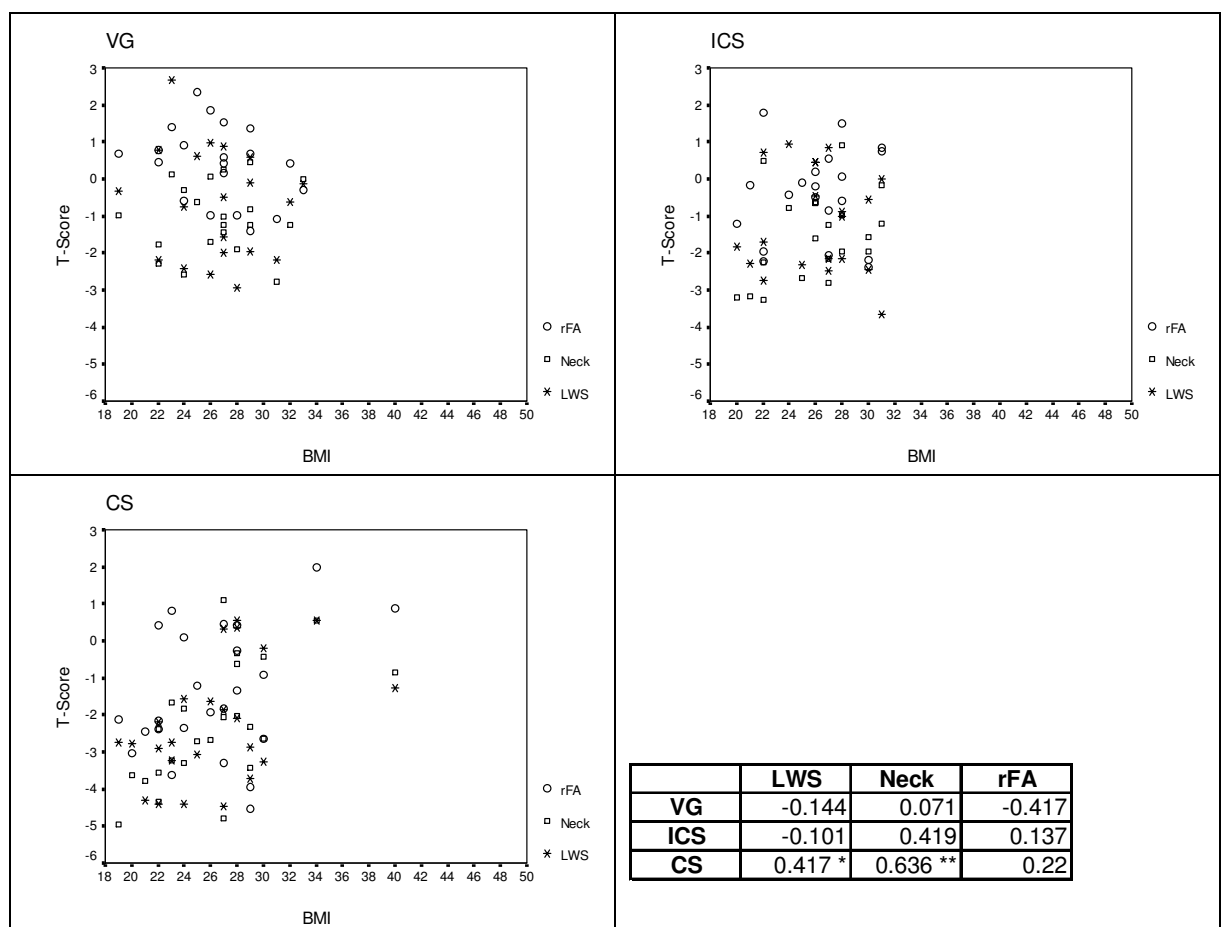


Abb. 35: T-Score Werte im Bereich LWS, Neck, rFA in Beziehung zum BMI (kg/m²) im Gruppenvergleich sowie Spearman-Rho Korrelationskoeffizient (*= $p \leq 0.05$, **= $p \leq 0.01$)

5.11 T-Score in Beziehung zum Erkrankungsgrad (FEV1)

In der CS-Gruppe finden sich die signifikant niedrigsten FEV1-Werte (Abb. 36).

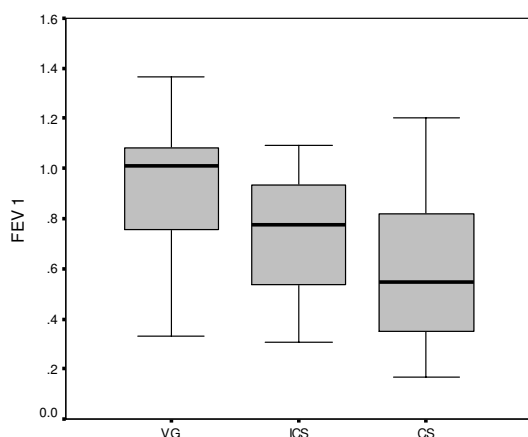


Abb. 36 FEV1 im Gruppenvergleich (1=100%)

Betrachtet man die FEV1 Werte in Beziehung zum T-Score, so ergibt sich eine signifikante Korrelation für den Bereich Neck der CS-Gruppe. In den anderen Gruppen zeigen sich zwar Tendenzen, Signifikanzen finden sich nicht (Abb. 37).

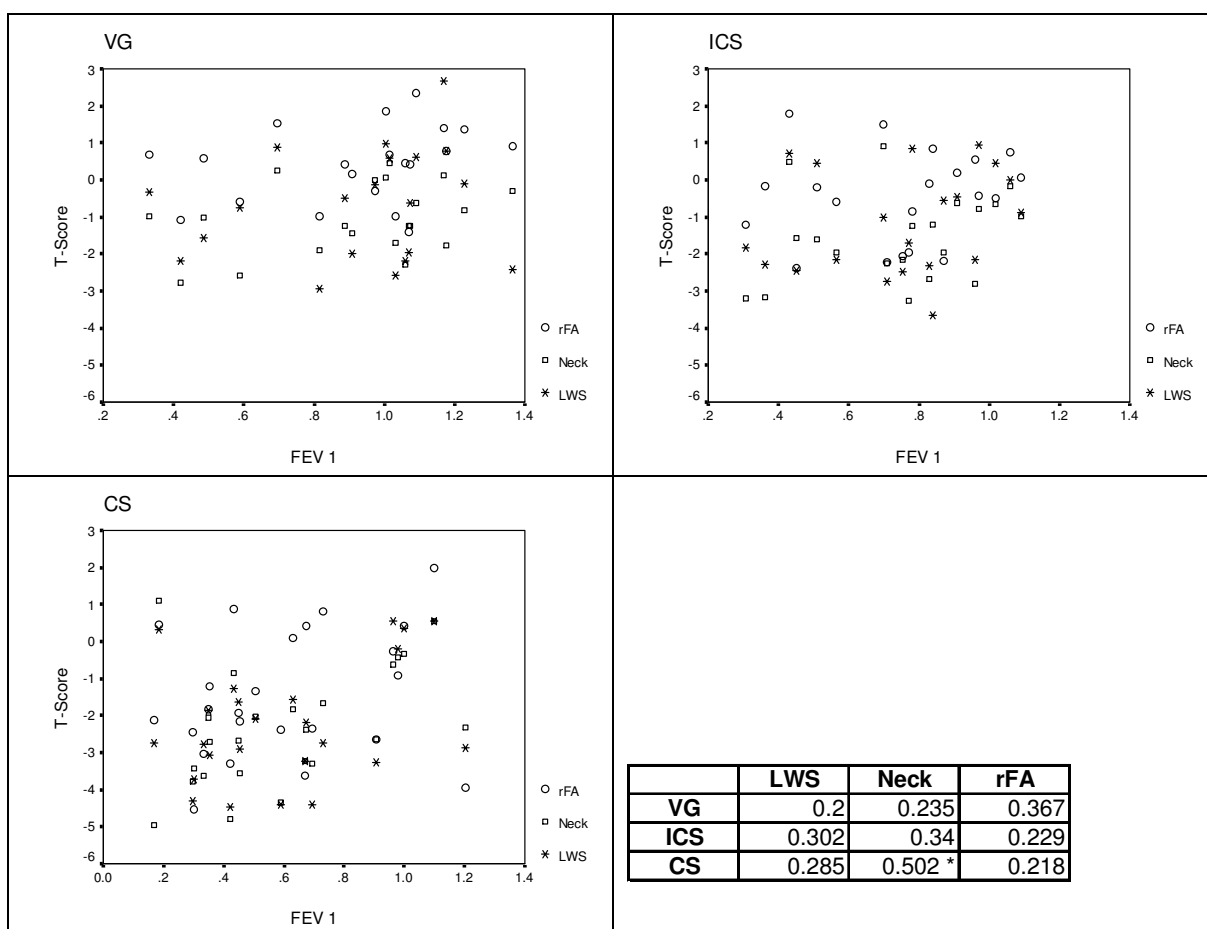


Abb. 37: T-Score Werte im Bereich LWS, Neck, rFA in Beziehung zur FEV1 (1=100%) im Gruppenvergleich sowie Spearman-Rho Korrelationskoeffizient (*= $p \leq 0.05$, **= $p \leq 0.01$)

5.12 T-Score in Beziehung zur körperlichen Aktivität

In der *VG* belasten sich 15 Patienten unregelmäßig, 5 regelmäßig. Es finden sich höhere T-Scores bei Patienten unter regelmäßiger Belastung. Für den Bereich Neck zeigt sich eine statistische Signifikanz. Eine ähnliche Verteilung der Belastung weist auch die *ICS-Gruppe* auf (13 Patienten unregelmäßig, 3 regelmäßig, 4 keine). Regelmäßige Belastung geht im Gruppenvergleich mit höheren T-Score Werten einher. Im Bereich der LWS zeigen sich ohne Belastung höhere Werte als bei unregelmäßiger Belastung. Im Bereich Neck zwischen den Gruppen keine/regelmäßige Belastung sowie im Bereich LWS zwischen den Gruppen unregelmäßig/regelmäßig findet sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied. In der *CS-Gruppe* belastet sich die Mehrzahl der Patienten (19) unregelmäßig, 2 Patienten nicht, 3 regelmäßig. Patienten mit unregelmäßiger Belastung weisen hier die niedrigsten T-Score Werte auf. Signifikanz ergibt sich zwischen den Gruppen unregelmäßig/regelmäßig im Bereich LWS und rFA, hochsignifikante Differenzen für den Bereich Neck (Abb. 38).

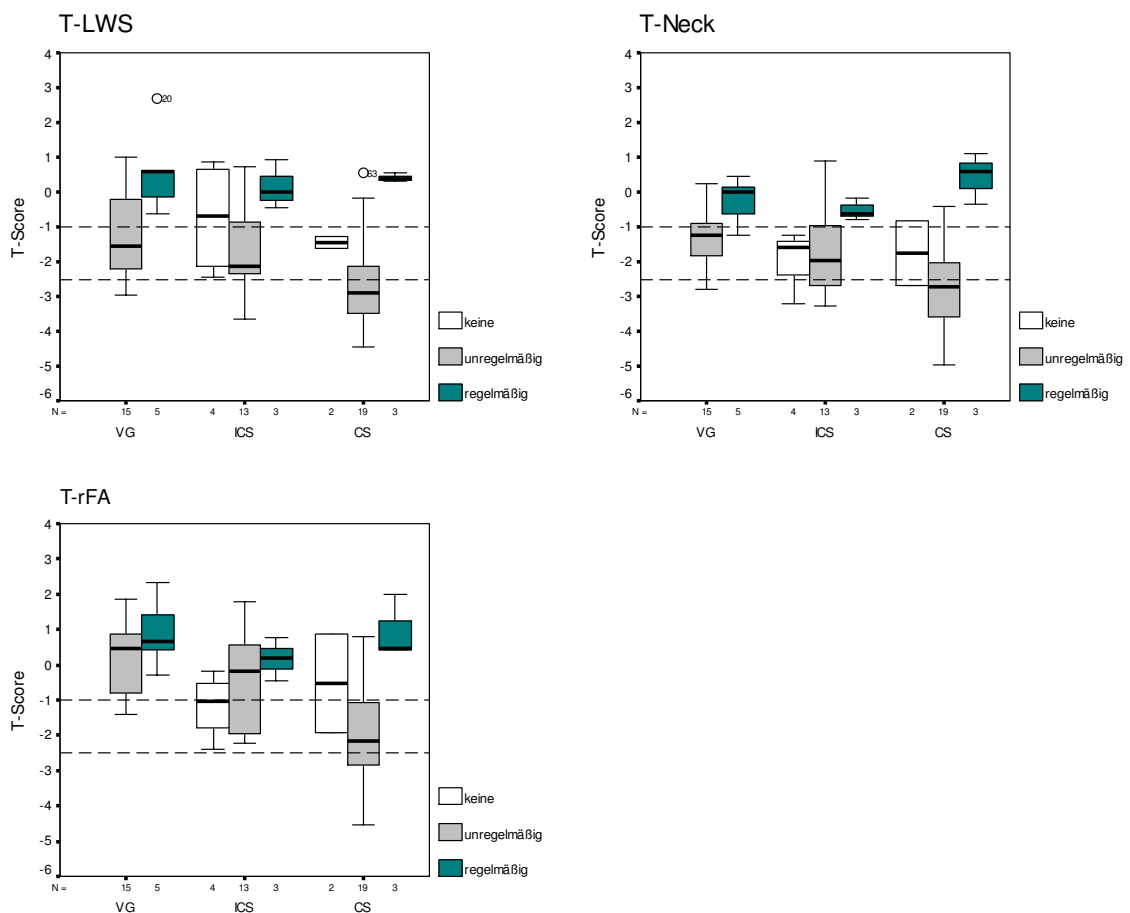


Abb. 38: T-Score der Messpunkte im Gruppenvergleich in Beziehung zur körperlichen Aktivität, (o=Ausreißer)

5.13 Schmerzen und Osteoporose

In unserer Befragung äußerten v. a. die ICS- und CS-Gruppe Knochenschmerzen, wobei diese insbesondere in der Wirbelsäule empfunden worden (Abb. 39).

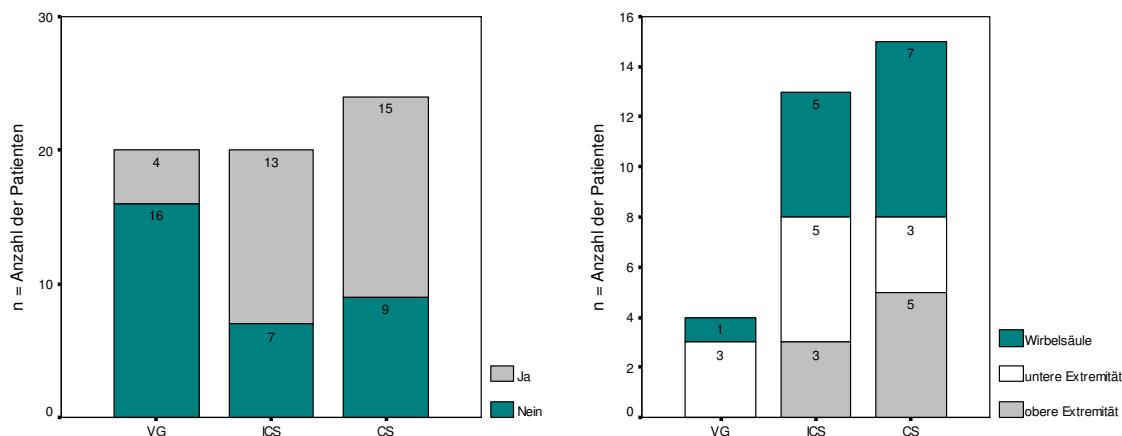


Abb. 39: Knochenschmerzen und Schmerzlokalisierung

Drei Patienten der VG und jeweils 4 der ICS- und CS-Gruppe haben nach WHO eine Osteoporose, geben jedoch keinen Knochenschmerz an (Abb. 40).

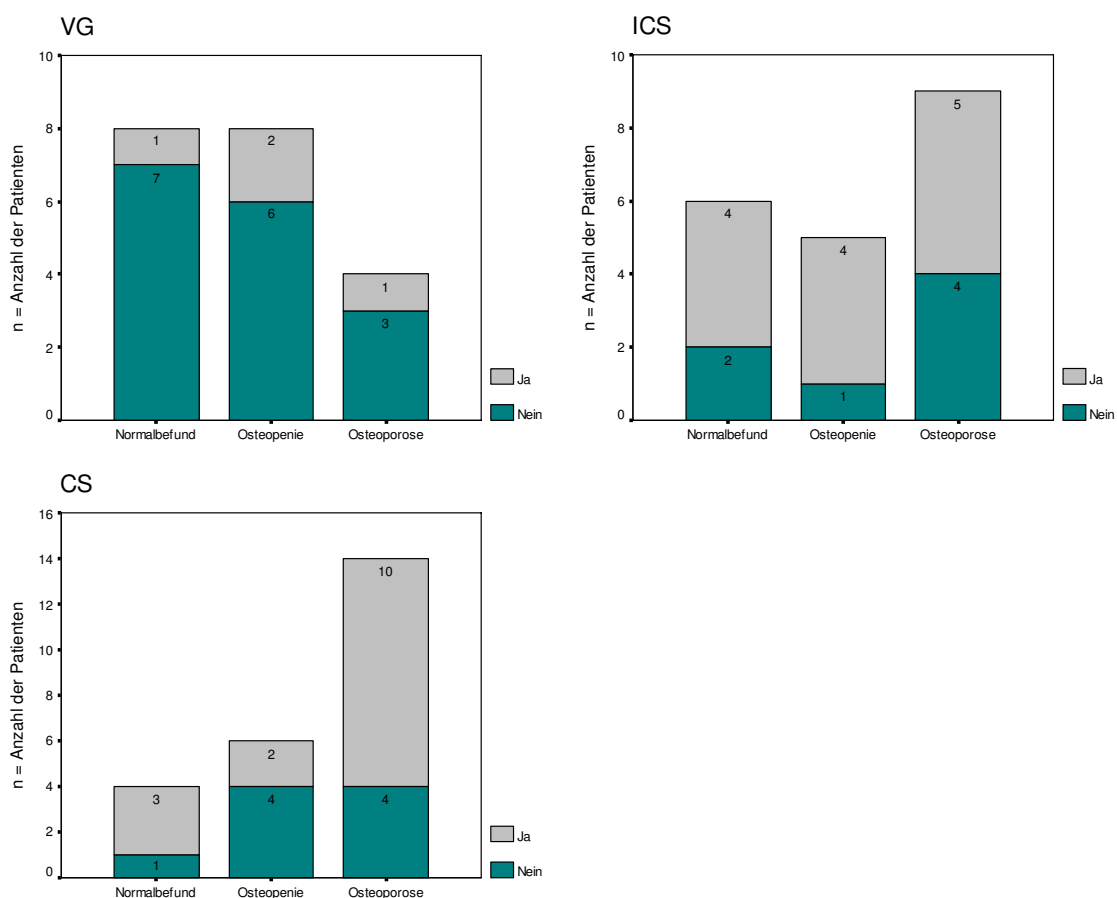


Abb. 40: Knochenschmerz bezogen auf die Diagnose in den Gruppen

6 Diskussion

Hauptaugenmerk der vorliegenden Arbeit liegt in der Erfassung der Osteoporosemanifestation bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung unter Kortikoidlangzeittherapie unterschiedlicher Applikationsform. Hierzu wurden demographischen Daten, Knochenstoffwechselparameter, Knochendichtebefunde und röntgenologische Untersuchungen erhoben, ausgewertet und zueinander in Beziehung gesetzt.

6.1 Betrachtung der demographischen Daten

6.1.1 Kortisonangst

Kortikoide sind bei pneumologischen und anderen Erkrankungen hochpotente Wirkstoffe und bilden somit einen unverzichtbaren Bestandteil der Therapie (Kroegel et al., 2003). Die Nebenwirkungen oraler und systemisch verabreichter Kortikoide sind hinreichend bekannt und publiziert (McEvoy and Niewoehner, 1997). Nahm man zunächst an, dass inhalative Kortikoide (praktisch) keine Nebenwirkungen haben, so sind mittlerweile auf allen Ebenen die bekannten, kortikosteroid-assoziierten unerwünschten Wirkungen nachgewiesen worden (Kaiser und Kley, 2002; Toogood, 1998; Lipworth, 1999). Diese sind jedoch deutlich niedriger als bei systemischer Anwendung. Gleichzeitig besteht bei vielen Patienten eine Distanz bezüglich einer Kortikoidtherapie: „Cortison nehme ich auf keinen Fall“ (Drews, 1990) – diese Angst scheint weit verbreitet.

In einer von Haggenmüller (Haggenmüller, 1993) veröffentlichten Studie äußerten 70% von 200 befragten Frauen Bedenken gegenüber einer Kortikoidtherapie. Von 1409 Patienten, die aus verschiedenen Gründen 15 Ärzte in der Schweiz aufsuchten, äußerten 79% Zweifel, ob sie eine Kortikoidtherapie akzeptieren würden. Untersuchungen von Petro (Petro, 1991) zeigten, dass von 66 Asthmakranken in einer Asthma-Rehabilitationsklinik ca. 10% Angst vor Kortikoiden haben. Die unterschiedlichen Therapieformen wurden bei diesen Arbeiten nicht erfasst. In der von uns durchgeführten Befragung geben 46% (n=11) der 24 Patienten in der CS-Gruppe Bedenken bezüglich der Kortikoidtherapie an, in der ICS-Gruppe nur 5% (n=1) und in der VG 10% (n=2). Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu den Interpretationen der oben genannten Studien, dass Angst vor Kortikoiden besonders verbreitet ist unter

Patienten, die noch nie ein Kortikoidpräparat erhalten haben, wohingegen Patienten, denen die Wirkung der Kortikoide bekannt war, kaum Angst äußerten (Kaiser und Kley, 2002). Es schließt sich die Frage an ob Patienten, die einer höheren Therapiestufe aufgrund der Schwere der jeweiligen Erkrankung unterliegen, sich intensiver mit der Erkrankung bzw. der Therapie auseinandersetzen und somit Kenntnis über das Nebenwirkungsprofil haben (ggf. selbst erfahren). In unserer Studie bestätigt sich diese Annahme. In der CS-Gruppe haben 63% (n=15) der Patienten Kenntnis über Nebenwirkungen der Kortikoide, dagegen nur 30% (n=6) der ICS-Gruppe bzw. 15% (n=3) der VG. Am häufigsten werden Gewichtszunahme, Appetitsteigerung, Hautveränderungen sowie Osteoporose genannt. Osteoporose als Nebenwirkung geben 42% (n=10) der CS-Gruppe, 10% (n=2) der ICS-Gruppe und 15% (n=3) der VG an. Kritisch anzumerken ist, dass jede Gruppe unserer Studie nur eine kleine Patientenzahl aufweist und es fraglich bleibt, ob dies verallgemeinerbar ist. In der Literatur existieren jedoch ähnliche Daten an größeren Patientenzahlen (Buckley et al., 1999).

Interessante Aspekte liefern die von Gillissen und Lecheler (Gillissen und Lecheler, 2003) ausgewerteten Ergebnisse der Airlife-Studie, in welcher asthmakranke Erwachsene, asthmakranke Kinder mit ihren Eltern sowie Ärzte in Niederlassung hinsichtlich einer Abneigung gegenüber einer Steroidtherapie befragt wurden. Die Untersuchung belegte eine im Vergleich zu den behandelnden Ärzten niedrigere Abneigung der befragten Asthmapatienten gegenüber einer inhalativen Steroidtherapie sowie eine Überbewertung der Steroidängste der Patienten durch die Ärzte. Etwa die Hälfte (53%) der Asthmatiker standen der inhalativen Steroidtherapie wegen befürchteter Nebenwirkungen kritisch gegenüber, 39% dieser Patienten stufen die Nebenwirkungen als insgesamt wenig bedeutsam ein. Dies könnte eine Erklärung dafür sein, weshalb in unserer Studie nur 1 Patient unter inhalativer Therapie Bedenken bei der Einnahme äußerte, jedoch 6 Patienten Kenntnis über das Nebenwirkungsprofil haben. Ob die Medikamentenabneigung allein durch die Nebenwirkungen begründet ist, wurde in unserer Studie nicht erfasst.

Der Wunsch nach krankheitsspezifischer Information bestand in der von Gillissen ausgewerteten Studie bei allen Patienten. Die Arbeit von Haggenmüller (Haggenmüller, 1993) zeigte auf, dass die meisten Patienten sich nicht genügend

von ihrem Hausarzt informiert fühlten. Ihre Kenntnisse stammten zu 15% vom Arzt, zu 55% vom Hören und Sagen bzw. aus der Presse. Inwieweit eine Aufklärung der in unserer Studie untersuchten Patienten bezüglich ihrer Erkrankung und der Therapie durch den behandelnden Arzt erfolgte, können die Ergebnisse nicht klären und sollte in nachfolgenden Arbeiten mit erarbeitet werden.

6.1.2 Therapie/Prävention

Kenntnisse über präventive Maßnahmen haben in der vorliegenden Studie 33% (n=8) der Patienten in der CS-Gruppe, 15% (n=3) der ICS-Gruppe und 10% (n=2) der VG. Dabei wird Kalzium bzw. Vitamin D am häufigsten genannt. Sport, Bisphosphonate, Östrogene und Fluor werden kaum aufgezählt. Anzumerken ist, dass eine antiresorptive Therapie (Östrogene, Bisphosphonate) oder osteoanabole Substanzen (Fluoride) Ausschlusskriterien unserer Studie darstellten. Dennoch zeigt auch die Studienlage eine Unkenntnis der Bevölkerung über präventive Maßnahmen unter Steroidtherapie (Buckley et al., 1999). Interessant scheint die Frage, ob überhaupt und wenn ja durch welche Fachrichtung - Allgemeinarzt oder Spezialist - eine Aufklärung der Patienten über Nebenwirkungen einer Steroidtherapie, präventive Maßnahmen und Möglichkeiten der Therapie geschieht, da erfahrungsgemäß diesbezüglich große Unterschiede bestehen (Buckley et al., 1998).

Eine 2002 durch Bestehorn et al. (Bestehorn et al., 2002) durchgeführte Analyse der Versorgungssituation bei postmenopausaler Osteoporose in Deutschland belegte deutliche Defizite in der primärärztlichen Versorgung. Knapp 2/3 der Patientinnen über 50 Jahre mit Osteoporose in der Allgemeinpraxis wurden medikamentös behandelt, 11% erhielten eine den Leitlinien entsprechende Kombinationstherapie. Wenn eine Therapie durchgeführt wurde, so erfolgte diese je nach Therapieprinzip über 30-57% des Jahres. Somit erhielten auch die Behandelten keine kontinuierliche Therapie.

Laut Hochrechnung der Daten der Bone-EVA-Studie (bone, epidemiology, validation of health care delivery) (Häussler et al., 2006) litten 2003 bundesweit 7.8 Millionen Menschen im Alter von mindestens 50 Jahren - und damit ca. ein Viertel der Bevölkerung dieser Altersgruppe - an Osteoporose. Die Prävalenz war bei Frauen deutlich höher als bei Männern (6.5 versus 1.3 Millionen Betroffene). Circa 4.5% dieser Osteoporosepatienten (hochgerechnet n=333322) erlitten ein

Fraktur. Hüftgelenknahe Frakturen (n=99973), Handgelenkfrakturen (n=42242) und Wirbelkörperfrakturen (n=40741) waren die häufigsten Frakturtypen. Ergebnisse dieser Studie konnten zeigen, dass insbesondere im ambulanten Sektor nur selten an die Diagnose einer Osteoporose gedacht wird. So veranlassten behandelnde Ärzte beispielsweise nur bei 37% der Pat. mit einer Fraktur der LWS oder des Beckens eine Osteoporosedagnostik. Nur etwa jeder fünfte Patient (hochgerechnet n=1692281, 12% der männlichen und 24% der weiblichen Pat.) wurde mit einem bei Osteoporose indizierten Arzneimittel behandelt. Trotz steigender Erkrankungsprävalenz nahm die Behandlungsprävalenz mit zunehmendem Alter ab. Ähnliche Ergebnisse fanden Walsh et al. (Walsh et al., 1996) in einer retrospektiven Studie bei Patienten unter oraler Steroidtherapie zur Frage der Prävention. Nur 14% dieser Patienten erhielten eine begleitende Therapie im Sinne einer Osteoporoseprophylaxe.

Ein Großteil der o.g. Studien wurde durchgeführt nachdem in dem jeweiligen Land Leitlinien zur Glukokortikoid-induzierten Osteoporose etabliert wurden (American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines, 1996). Die vorliegende Arbeit wurde während der Verabschiedung der deutschen Leitlinien zur Osteoporose erstellt (Faßbender et al., 2003). Die Ergebnisse dieser und anderer Studien zeigen, dass ein großer Handlungsbedarf hinsichtlich Aufklärung, Prävention und leitliniengerechter Therapie der Osteoporose sowohl bei Ärzten als auch bei Patienten besteht.

6.2 Laborparameter

Biochemische Marker der Knochenneubildung sind die Alkalische Phosphatase, die Ostase (syn. knochenspezifische alkalische Phosphatase), das Osteocalcin sowie das carboxyterminale (PICP) bzw. N-terminale –Propeptid des Typ I Prokollagens. Jene Marker werden im Serum gemessen. Im Gegensatz dazu können die Marker des Knochenabbaus im Serum und/oder Urin bestimmt werden. Hierzu zählen Hydroxyprolin (Urin), Pyridinum Crosslinks (Serum, Urin), carboxyterminales quervernetztes Typ I Kollagen Telopeptid (ICTP, Serum), carboxyterminales Octapeptid (Serum, Urin), aminoterminal Kollagen Typ I Telopeptid (Serum, Urin), Tartrat-resistente saure Phosphatase (Serum, Plasma), Bone Sialoprotein (Serum) und die Kalziumausscheidung im Urin (Tangsinmankong et al., 1999; Wong et al., 2002). Der Knochenstoffwechsel

unterliegt einer hormonellen Kontrolle. Somit können die am Stoffwechsel beteiligten Hormone indirekt auch Hinweis für die Dynamik des Knochens liefern. Unter der Wirkung von Parathormon und Vitamin D bzw. seinem aktiven Metaboliten 1.25-(OH)₂-Vitamin D kommt es zu einer Aktivierung von Osteoklasten. Diese Parameter sind somit indirekt auch als Abbaumarker zu betrachten. Calcitonin hingegen scheint eine Aktivierung der Osteoblasten bei gleichzeitiger Hemmung der Osteoklasten zu bewirken, ist somit indirekt ein Marker des Knochenanbaus (Dörner, 2001).

Für die 3 Gruppen unserer Studie liegen die Medianwerte aller gemessenen Formationsparameter in denen vom Labor unserer Klinik definierten Normbereichen. Ein zeitlicher Verlauf konnte aufgrund des Studiendesigns (Querschnittstudie) nicht aufgezeigt werden. Eine Ursache der einheitlichen Ergebnisse im Gruppenvergleich könnte darin liegen, dass der Knochenstoffwechsel bei den Pat. unter Steroidtherapie eine Art „Gewöhnungszustand“ erreicht hat. Die initial starke Reaktion des Knochens auf eine Glukokortikoidgabe (Suppression der Osteoblastentätigkeit) ist somit bei Pat. mit Glukokortikoidlangzeittherapie vermutlich paraklinisch nicht mehr messbar.

Allerdings finden sich in der Literatur kontroverse Aussagen bezüglich des Verhaltens der einzelnen Knochenstoffwechselformationsparameter im Rahmen einer pulmonalen Erkrankung bzw. einer Kortikoidtherapie. Praet et al. (Praet et al., 1992) fanden bei Patienten mit chronischer Bronchitis mit bzw. ohne Kortikoidtherapie erniedrigte Osteocalcinspiegel, wobei Patienten mit Therapie die niedrigsten Spiegel aufwiesen. Hieraus wurde der Schluss gezogen, dass Patienten mit chronischen Erkrankungen eine verminderte Knochenformation aufweisen und Steroide diesen Prozess potenzieren. In einer Studie von Leech et al. (Leech et al., 1993) fanden sich bei Patienten unter inhalativer Therapie mit 2000 µg/d Beclomethason erniedrigte Serum-Osteocalcinspiegel im Vergleich zu 1600 µg/d Budesonid inhalativ und einer Placebogruppe. Kein Unterschied ergab sich in der Placebogruppe im Vergleich zu einer inhalativen Therapie mit 800 µg/d Budesonid bzw. 1000 µg/ Beclomethason. Ebenfalls keinen signifikanten Unterschied fand Kerstjens et al. (Kerstjens et al., 1994) unter einer Therapie mit 800 µg/d Beclomethason und Terbutalin 2000 µg/d bei 70 Patienten mit COPD im Vergleich zu 85 Patienten unter alleiniger bronchodilatatorischer Therapie nach 2,5 Jahren. Diese Ergebnisse werden unterstützt durch die Studie von Packe et al.

(Packe et al., 1992). Hier zeigte sich kein Unterschied bezüglich der im Serum gemessenen Parameter Kalzium, Osteocalcin und Alkalische Phosphatase zwischen den Gruppen inhalative Steroidtherapie, systemische Steroidtherapie und einer Vergleichsgruppe. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit spiegeln dies für jene Parameter wider. Betrachtet man in dieser Arbeit die Medianwerte für Parathormon, so liegen diese bei der CS-Gruppe (39 ng/l) signifikant höher im Vergleich zur Kontrollgruppe (25.5 ng/l). Als Ursache für die erhöhten iPTH-Werte bei der CS-Gruppe könnte eine Gegenregulation des Körpers auf den bestehenden Knochenschwund diskutiert werden. So fanden sich in klinischen Beobachtungen und tierexperimentellen Studien Hinweise für einen anabolen Effekt auf trabekulären Knochen, möglicherweise durch eine Erhöhung der Lebensdauer reifer Osteoblasten (Morley et al., 2001; Gennari et al., 2002). Die Werte der ICS-Gruppe liegen marginal über denen der Vergleichsgruppe (27.4 ng/l), erreichen im Vergleich zwischen den Gruppen jedoch keine Signifikanz. Entgegen der Studie von Hodsman et al. (Hodsman et al., 1991), in der eine Hochdosissteroidtherapie von 40 mg/d mit einem signifikanten Anstieg des 1.25-(OH)₂-Vitamin D im Serum assoziiert war, findet sich in unserer Arbeit kein signifikanter Unterschied des Parameterspiegels zwischen unseren Gruppen.

Ein Nachteil der vorliegenden Studie ist, dass keine Ausgangslabordaten vorliegen und keine Knochenresorptionsmarker erfasst wurden. Somit lassen sich keine Aussagen über das Verhalten der Knochenstoffwechselmarker unter einer Steroidtherapie treffen. Wünschenswert für nachfolgende Studien wäre daher die Messung sowohl der Knochenformations- als auch der Knochenresorptionsmarker zu Beginn sowie während einer Steroidtherapie, um das Verhalten der Parameter zueinander beschreiben zu können. In einigen Arbeiten wurde dem Rechnung getragen. So fand sich für Osteocalcin eine Serumspiegelniedrigung innerhalb von 48 h unter 60 mg Prednisolontherapie. Nach Absetzen dieser Therapie wurde wieder die Ausgangskonzentration 48 h nach letztmaliger Steroidgabe wieder erreicht (Godshalk und Downs, 1988). Ein Abfall der Osteocalcinkonzentration konnte auch nach 4-wöchiger inhalativer Steroidtherapie beobachtet werden. Dies war verbunden mit einem signifikanten Anstieg von ICTP. Signifikante Veränderungen für den Knochenabbaumarker Hydroxyprolin fanden sich in jener Studie jedoch nicht (Kerstjens et al., 1994).

Obwohl es Aussagen darüber gibt, dass biochemische Knochenumbaumarker das Frakturrisiko vorhersagen können bzw. eine Therapiekontrolle ermöglichen (Hall et al., 1995), herrscht in der Literatur überwiegend die Meinung, dass allein aufgrund des Laborbefundes sich weder das Osteoporoserisiko sicher voraussagen lässt, noch die Diagnose einer Osteoporose gestellt werden bzw. ein Therapiemonitoring erfolgen kann (Eastell and Blumsohn, 1997).

6.3 Osteodensitometrische Ergebnisse und Röntgenbefunde

Die Patientengruppen weisen deutliche Differenzen hinsichtlich der T-Score Werte auf. Im Gruppenvergleich fallen die ermittelten Werte an allen 3 Messpunkten von der VG über die ICS- zur CS-Gruppe ab (Abb. 41).

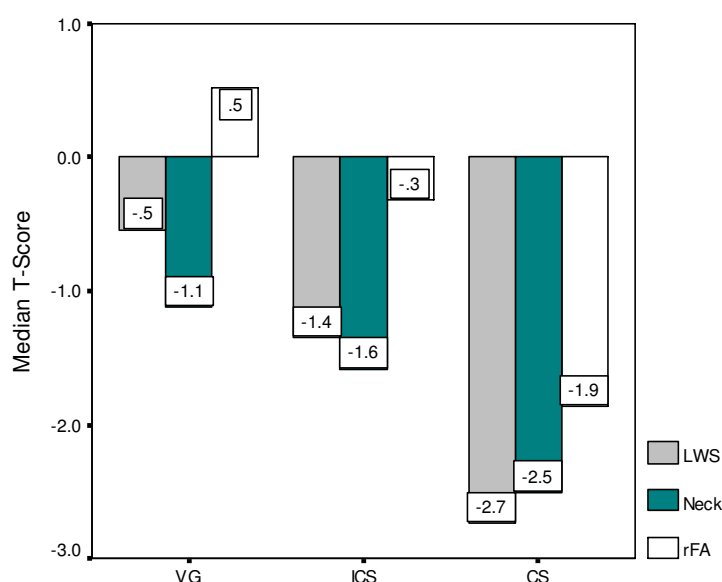


Abb. 41: Median der T-Score Werte der 3 Messpunkte im Gruppenvergleich

Dabei findet sich im Bereich der LWS ein Abfall der Mediane des T-Scores je Gruppe um ca. 1 SD. Im Bereich des Neck zeigt sich ein Unterschied von $\frac{1}{2}$ SD zwischen der VG und der ICS-Gruppe, von 1 SD zwischen ICS- und CS-Gruppe. Am Messbereich rFA fällt ein Unterschied von $2\frac{1}{2}$ SD zwischen VG und CS-Gruppe, von ca. $1\frac{1}{2}$ SD im Vergleich ICS- und CS-Gruppe auf (Abb. 41). Zwischen VG und CS-Gruppe sind die Unterschiede an allen Messbereichen signifikant. Im Gegensatz dazu findet sich zwischen der VG und ICS-Gruppe ein signifikanter Unterschied des T-Score nur für den Bereich rFA, zwischen ICS- und CS-Gruppe nur für den Messbereich LWS.

Betrachtet man die einzelnen Messpunkte innerhalb einer Gruppe, so finden sich annähernd gleiche T-Score Werte in den Bereichen Neck und LWS in der ICS- und CS-Gruppe. Jener Wert liegt in der CS-Gruppe im Bereich der LWS um 0.2 SD niedriger als im Bereich Neck. Innerhalb der VG und ICS-Gruppe ergibt sich der niedrigste T-Score Wert für die Neck-Region. In allen drei Gruppen ist der T-Score für den Bereich rFA am höchsten mit statistischer Signifikanz zwischen den Messbereichen rFA/Neck in allen 3 Gruppen sowie rFA/LWS in der VG sowie der CS-Gruppe.

Überträgt man die osteodensitometrischen Ergebnisse auf die Osteoporosegrade nach WHO, so weisen von allen untersuchten Patienten (n=64) 27 eine Osteoporose auf. In der CS-Gruppe bildet jener Anteil weit mehr als die Hälfte (14 Patienten), gefolgt von 9 Patienten in der ICS-Gruppe und 4 Patienten in der VG. Legt man die Osteopenie - Definition zugrunde, so zeigen 6 Patienten der CS-, 5 Patienten der ICS-Gruppe und 8 Patienten der VG einen solchen Befund. Röntgenologisch weisen ca. 1/3 der Patienten der CS-Gruppe eine Fraktur auf. Die Lokalisation der Frakturen betrifft ausschließlich das axiale Skelett (4 Patienten LWS, 2 Patienten BWS und 1 Patient Becken). Auch in der VG findet sich 1 Patient mit röntgenologisch gesicherter LWS-Fraktur. Bei allen Patienten mit Frakturnachweis findet sich osteodensitometrisch eine Osteoporose, sodass diese als osteoporoseinduziert betrachtet werden müssen. In Bezug auf alle untersuchten Patienten (n=64) scheint die Anzahl der Patienten mit Fraktur (n=8) gering.

Brisant sind diese Ergebnisse, wenn man bedenkt, dass ein umgekehrtes Verhältnis zwischen Knochendichte und osteoporotischem Frakturrisiko besteht: jede Abnahme der Knochendichte um 1 SD vom Mittelwert repräsentiert einen Knochenmasseverlust von 12% und ist verbunden mit einer Verdopplung bis Verdreifachung des Frakturrisikos an Wirbelsäule und Hüfte (Tangsinmankong et al., 1999; Gluck and Colice, 2004). In der vorliegenden Arbeit weisen die Patienten der ICS-Gruppe somit ein ca. doppelt, die Patienten der CS-Gruppe ein ca. vierfach erhöhtes Frakturrisiko im Bereich der LWS in Beziehung zur VG auf. Im Bereich des Neck findet sich für die ICS-Gruppe ein einfach erhöhtes, für die CS-Gruppe ein ca. dreifach erhöhtes Frakturrisiko.

Die Ursache für die Diskrepanz der T-Score Werte im Bereich LWS/Neck vs. rFA und der Frakturlokalisierung bei den untersuchten Patienten der vorliegenden Arbeit

könnte in der unterschiedlichen Struktur und Zusammensetzung des Knochens der jeweiligen Messregion begründet sein. Im Bereich der Wirbelkörper, des Beckens, des Schenkelhalses sowie des distalen Radius findet man vorwiegend trabekulären Knochen. In diesem sogenannten axialen Skelett findet ein ca. achtmal höherer Knochenumsatz als im kortikalen Knochen, welcher sich überwiegend im Schaftbereich von Röhrenknochen befindet, statt. Bei der Densitometrie des rFA wird sowohl trabekulärer als auch kortikaler Knochen erfasst (Van Staa et al., 2002). Diese Miterfassung von stoffwechselärmerem Knochen spiegelt die höheren T-Score Werte im Bereich rFA in allen Gruppen wieder. Der höhere Knochenumsatz im trabekulären Knochen wird unter dem Einfluss von Steroiden noch potenziert und in Richtung negativer Knochendichte verschoben (Niewoehner und Niewoehner, 1999). Die osteodensitometrischen Ergebnisse dieser Arbeit im Bereich der LWS/Neck insbesondere der CS-Gruppe machen dies deutlich. Aber auch der kortikale Knochenschwund wird durch eine Glukokortikoidtherapie beschleunigt. Dieser Prozess läuft allerdings im Vergleich zum trabekulären Knochen langsamer ab (Niewoehner und Niewoehner, 1999). Insbesondere die systemische Applikation scheint einen stärkeren Einfluss zu haben, was die niedrigen T-Score Werte im Bereich rFA der CS-Gruppe begründen könnte.

Veränderungen der Knochendichte und des Knochenstoffwechsels, verbunden mit einem erhöhten Frakturrisiko unter Steroidtherapie, wurden durch viele Studien belegt (Tab. 18). Insbesondere existieren zahlreiche Veröffentlichungen hinsichtlich des Einflusses systemischer Glukokortikoidtherapie (OGCT) auf den Knochen und das Frakturrisiko. Signifikant niedrigere Knochendichtewerte im Bereich der LWS und des Schenkelhalses zeigten sich in einer Studie von Del Pinot-Montes et al. (Del Pino-Montes et al., 1999) bei männlichen COPD-Patienten unter systemischer Glukokortikoidtherapie zu einer Vergleichsgruppe. Preat et al. (Praet et al., 1992) fanden unter systemischer Steroidtherapie eine um 1.4 SD niedrigere Knochendichte im Bereich der LWS. Verglichen mit einer intermittierenden systemischen Glukokortikoidtherapie wiesen Patienten mit einer Dauertherapie signifikant niedrigere Knochendichtewerte im Bereich der LWS auf (Matsumoto et al., 2001). Eine Verdopplung des Frakturrisikos im Bereich der Hüfte konnten Baltzan et al. (Baltzan et al., 1999) bei 8068 postmenopausalen Frauen unter einer Therapie mit im Median 5 mg PÄ/d über 3.6 Jahre zeigen. Eine

Beziehung zwischen kumulativer Steroiddosis und Frakturrisiko zeigte sich in einer von Walsh et al. (Walsh et al., 2001) veröffentlichten Studie. McEvoy et al. (McEvoy et al., 1998) fanden ein ca. 2-fach erhöhtes Risiko für vertebrale Frakturen bei männlichen COPD-Patienten. Eine Schwellendosis von Steroiden, die ein erhöhtes Frakturrisiko bedingt, konnte in jener Arbeit nicht eruiert werden. Van Staa et al. (Van Staa et al., 2000b) zeigten ein dosisabhängiges Frakturrisiko. Ein interessantes Ergebnis der Arbeit war, dass das Frakturrisiko innerhalb der ersten Monate der Steroidtherapie signifikant anstieg und nach Beendigung der systemischen Therapie auf das Ausgangsniveau zurückfiel.

In den letzten Jahren wurden verstärkt Studien zur Wirkung inhalativer Steroide auf den Knochen veröffentlicht (Tab. 18). Ip et al. (Ip et al., 1994) fanden bei Asthmatikern unter Beclomethason-Dipropionat (BDP) eine signifikant niedrigere Knochendichte im Bereich von Femur und LWS zu einer Vergleichsgruppe.

Die Ergebnisse der Lung Health Study (Lung Health Study Research Group, 2000) zeigten einen signifikanten Knochendichteverlust im Bereich der LWS und des Femur unter inhalativer Therapie mit Triamcinolon nach 36 Monaten. Israel et al. (Israel et al., 2001) konnten ebenfalls eine dosisabhängige Knochendichteminderung im Bereich der Hüfte und des Trochanter unter Triamcinolon-Therapie finden. Eine negative Beziehung zwischen inhalativer Steroidtherapie und Knochendichte im Bereich der LWS fanden auch Wisniewski et al. (Wisniewski et al., 1997) unter BDP-Therapie. Unterschiede hinsichtlich der Wirkstoffe inhalativer Steroide bezogen auf den Knochenstoffwechsel fanden Pauwels et al. (Pauwels et al., 1998) in ihrer Arbeit an 306 Patienten mit Asthma. Unter Fluticason-Propionat (FP) zeigten sich höhere Osteocalcin- und Knochendichtewerte im Vergleich zu Patienten unter BDP. Tattersfield et al. (Tattersfield et al., 2001) konnten keine signifikanten Knochendichteveränderungen unter einer Therapie mit Budesonid (BUD) bzw. BDP nach 2 Jahren finden. Eine wichtige Aussage dieser Studie war, dass Patienten unter inhalativer Therapie einer besseren Asthmakontrolle unterlagen als die Patienten der Referenzgruppe. In einer Arbeit von Packe et al. (Packe et al., 1996) wiesen Patienten mit inhalativer Glukokortikoidtherapie (IGCT) signifikant niedrigere Knochendichtewerte im Bereich der LWS auf. Zwischen den Patientengruppen mit inhalativer Therapie bestand bezüglich der Knochendichte kein signifikanter Unterschied.

Keine signifikanten Knochendichteveränderungen fanden Hughes et al. (Hughes et al., 1999) bei Patienten nach einjähriger FP- bzw. BUD-Therapie. In einer prospektiven Studie von Boulet et al. (Boulet et al., 1994) an 37 Asthmapatienten konnten keine Knochendichteveränderungen unter inhalativer Hoch- bzw. Niedrigdosistherapie mit BDP oder BUD nachgewiesen werden. Ebenfalls keine Änderung der Knochendichte fanden Herrala et al. (Herrala et al., 1994) bei weiblichen Asthmapatienten nach einer einjährigen Therapie mit BDP.

Aussagen hinsichtlich des Frakturrisikos finden sich in einer Arbeit von Lee und Weiss (Lee und Weiss, 2004). Unter einer Therapie von $\geq 700 \mu\text{g}$ BDP/d zeigte sich ein erhöhtes Risiko nichtvertebraler Frakturen. Ähnliche Ergebnisse zeigt eine Arbeit von Van Staa et al. (Van Staa et al., 2001). Hier fand sich eine dosisabhängige Frakturrisiko-Beziehung. Niedrig dosierte inhalative Steroidtherapie war nicht mit einem erhöhten Frakturrisiko verbunden. Nach Absetzen der Therapie ging das Frakturrisiko auf das Ausgangsniveau zurück. Ein wichtiges Ergebnis dieser Studie ist die Beobachtung, dass zwischen Patienten mit IGCT und Patienten unter inhalativer bronchodilatatorischer Therapie kein Unterschied bezüglich des Frakturrisikos gefunden werden konnte. Dieses Ergebnis legt nahe, dass nicht allein die inhalative Therapie, sondern die zugrunde liegende Erkrankung an sich ursächlich für das erhöhte Frakturrisiko ist.

Zusammenfassend scheint eine Langzeitanwendung inhalativer Steroide in hohen Dosierungen mit einer Knochendichteminderung und einem erhöhten Frakturrisiko einherzugehen.

Ein Vergleich von IGCT und OGCT wurde in einer Studie von Packe et al. (Packe et al., 1992) aufgegriffen (Tab. 18). Hierbei fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Knochendichte bei Patienten IGCT vs. OGCT. Allerdings lagen die Dichtewerte signifikant unter denen einer Referenzgruppe. Auch Iqbal et al. (Iqbal et al., 1999) fanden ein etwa gleich hohes Osteoporoserisiko für Patienten unter IGCT bzw. OGCT. Demgegenüber fanden Ebeling et al. (Ebeling et al., 1998) bei Patienten mit hochdosierter inhalativer Steroidtherapie oder oraler Applikation niedrigere Knochendichtewerte.

Tab. 18: Auswahl an Studien zur GIOP. *s*= signifikant, *ns*= nicht signifikant, *a*=Jahr, *m*=Monat, *G*=Gruppe (weitere Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis), Angaben zu Alter, Therapiedauer, Steroiddosis etc. entsprechen Medianwerten

Autoren	Studientyp (Design)	Behandlung	Ergebnisse
Studien mit inhalativer Glukokortikoidtherapie (IGCT)			
Ip et al., 1994	QS	<u>G1:</u> n=30, AB, IGCT, 1100µg/d BDP/BUD, 40m <u>G2:</u> KG	<u>DXA:</u> BMD Hüfte und LWS s niedriger in G1 <u>Korrelation:</u> negative Korrelation von BMD LWS, Trochanter und IGCT-TD bei Frauen
Boulet et al., 1994	LS (matched)	<u>G1:</u> n=37, AB, IGCT, 1140µg/d BDP/BUD, 18m <u>G2:</u> n=37, AB, IGCT, 89µg/d BDP/BUD, > 18m	<u>DXA:</u> ns BMD-Unterschied zwischen Hochdosis (G1) und Niedrigdosis(G2)-IGCT <u>Knochenmarker:</u> Serum Osteocalcin und Urin Phosphor s niedriger in G1
Herrala et al., 1994	LS (matched)	<u>G1:</u> n=19, ♀ AB, IGCT, 1000µg/d BDP, 12m <u>G2:</u> KG	<u>DXA:</u> keine BMD-Veränderung LWS und Femur nach einem Jahr im Gruppenvergleich
Hanania et al., 1995	QS (matched)	<u>G1:</u> n=18, AB, IGCT, 1300µg/d BDP/BUD, 30m <u>G2:</u> n=18, AB, keine GCT	<u>DXA:</u> ns BMD-Unterschied im Gruppenvergleich an LWS, Femur <u>Korrelation:</u> negative Assoziation der IGCT-kD sowie Therapiedauer bzgl. BMD Neck
Wisniewski et al., 1997	QS	<u>G1:</u> n=47, AB, IGCT, 620µg/d BDP/BUD, 7.8a <u>G2:</u> n=34, AB, keine GCT	<u>DXA:</u> ns BMD-Unterschied im Gruppenvergleich an LWS, Femur <u>Korrelation:</u> negative Assoziation IGCT-kD und BMD LWS bei Frauen (0.11 SD pro 1000µg BDP/d/a)

Struijs et al., 1997	LS	<u>G1:</u> COPD, IGCT, 800µg/d BDP, 1a <u>G2:</u> COPD, IGCT, 800µg/d BUD, 1a <u>G3:</u> KG	<u>DXA:</u> BMD s niedriger in G1 vs. G2 und G3 (Hüfte 1.7%, LWS 1.1%) <u>Knochenmarker:</u> Serum Osteocalcin und Serum PICP s niedriger in G1 und G2 vs. G3, ICTP s höher nur in G1
Medici et al., 2000	Randomisierte, doppelblinde LS	n=69, AB (67% ♂), IGCT, <u>G1:</u> n=22, 400µg/d FP <u>G2:</u> n=21, 800µg/d BDP <u>G3:</u> n=13, 750µg/d FP <u>G4:</u> n=13, 1500µg/d BDP	<u>DXA:</u> ns Änderung der BMD des Radius und Tibia nach 6 bzw. 12 Monaten bezogen auf die Ausgangs-BMD ns Unterschied zwischen den Substanzen bzw. TD bezogen auf die BMD
Lung Health Study, 2000	Randomisierte, doppelblinde Multicenterstudie	<u>G1:</u> n=158, COPD, IGCT, 1200µg/d TCA, 3a <u>G2:</u> n=170, COPD, KG	<u>DXA:</u> keine Veränderung der BMD nach 12 Monaten, BMD LWS und Neck s niedriger in G 1 nach 36 Monaten
Wong et al., 2000	QS	n=196, AB, IGCT, ca. 6a, kD ca. 876 mg, Alter ca. 32a	<u>DXA/ Korrelation:</u> negative Assoziation bzgl. kD und BMD LWS, Neck, Ward's Dreieck und Trochanter, Verdopplung der kD ist verbunden mit einer BMD-Minderung von 0.16 SD an allen Messstellen
Tattersfield et al., 2001	Prospektive, randomisierte LS	n=239, AB seit 13a, intermittierend OGCT <u>G1:</u> n=78, keine GCT <u>G2:</u> n=87, IGCT 389µg/d BUD <u>G3:</u> n= 74, IGCT 499µg/d BDP <u>Endpunkt:</u> BMD nach 2a	<u>Asthmakontrolle:</u> Vorteil unter IGCT (G2+G3) <u>DXA:</u> ns Reduktion BMD LWS, Neck, Total Body im Gruppenvergleich <u>Knochenmarker:</u> keine Veränderung von Osteocalcin im Serum, Desoxypyridinolin/Pyridinolin im Urin in G2 vs. G1, keine Korrelation zur BMD, Osteocalcin in G3 s niedriger vs. G1, Crosslinks in G3 s höher vs. G2 <u>TD IGCT:</u> s Korrelation zwischen IGCT-TD und Reduktion der BMD LWS, ns für Neck

Isreal et al., 2001	Prospektive KHS	n=109 (18-45a), ♀ (prä-menopausal), AB <u>G1</u> : n=28, keine GCT <u>G2</u> : n=39, IGCT, TCA 4-8 Hübe/d (100µgTCA/ Hub) <u>G3</u> : n=42, IGCT, TCA >8 Hübe/d (100µgTCA/ Hub)	<u>DXA</u> : dosisabhängige BMD-Abnahme Hüfte/Trochanter (0.00044g/cm ² /Jahr je Hub TCA/d), keine Dosisabhängigkeit für Neck, LWS <u>Knochenmarker</u> : Urin- (N-Telopeptid) und Serummarker (Osteocalcin, Kalzium, PTH) keinen Vorhersagewert bzgl. BMD-Reduktion
Van Staa et al., 2001	Retrospektive KHS (matched)	<u>G1</u> : n=170818, IGCT <u>G2</u> : n= 108786, BDT <u>G3</u> : n= 170818, KG	<u>Fx</u> : Fx-Rate in G1 und G2 an allen Stellen (nichtvertebral, Hüfte, Unterarm, vertebral) erhöht vs. G3 nichtvertebrale Fx und Hüft Fx –Rate größer in G1 vs. G3 kein Unterschied der Fx-Rate für nichtvertebrale Fx/Hüft-Fx G1 vs. G2 <u>IGCT- Dosis/Fx-Risiko-Beziehung (G1 zu G3 Hüft- und vertebrale Fx)</u> : <300µg/d: 0.95-fach erhöhtes Risiko 300-700µg/d: 1.06-fach erhöhtes Risiko > 700µg/d: 1.77-fach erhöhtes Risiko <u>Fx-Inzidenz</u> : am höchsten im ersten Jahr der IGCT Rückgang des Fx-Risikos nach Absetzen der Therapie (G1 und G2), Wirkstoff der IGCT ohne Einfluss auf Fx-Rate
Suissa et al., 2003	FKS (matched)	n=191622, IGCT bzw. nasale Therapie, Alter: 81a	<u>Fx obere Extremität</u> : dosisabhängig erhöhtes Risikos nach 4 Jahren <u>Fx Hüfte</u> : erhöhtes Risiko nach 8 Jahren bei IGCT-TD> 2000µg, kein erhöhtes Fx-Risiko unter nasaler Steroidanwendung
Lee et al., 2003	FKS (matched)	<u>G1</u> : n=1708 nicht-vertebrale Fx <u>G2</u> : n=6817, KG	IGCT>700µg/d BDP verbunden mit erhöhtem Fx-Risiko für nichtvertebrale Fx

Studien mit IGCT und oraler/systemischer GCT (OGCT)			
Wolff et al., 1991	QS	<u>G1:</u> n=5, AB, IGCT, 326µg/d BDP, 50m <u>G2:</u> n=5, AB, OGCT, 12.5mg PÄ/d, 57m	<u>DXA:</u> s niedrigere BMD der LWS in G2 s Einfluss der kD auf BMD LWS in G2, kein Einfluss der kD auf BMD in G1
Praet et al., 1992	QS (matched)	<u>G1:</u> ♂, COPD, OGCT mind. 1a, kD 11.4mg/d <u>G2:</u> KG	<u>DXA:</u> BMD LWS G1 ca. 1.4 SD niedriger vs. G2
Packe et al., 1992	QS	<u>G1:</u> n=17, AB, keine GCT <u>G2:</u> n=20, AB, IGCT>1a (ca. 3a), 1500µg/d BDP, intermittierend OGCT <u>G3:</u> n=20, AB, IGCT>1a (ca. 5a) + OGCT>1a (ca. 8a, 7 mg/d PÄ)	<u>DXA:</u> BMD LWS s niedriger in G2 und G3 vs. G1, kein Unterschied zwischen G2 und G3 <u>Knochenmarker:</u> kein Unterschied für Kalzium, AP, Osteocalcin und Crosslinks zwischen den Gruppen
Villareal et al., 1996	QS	AB, OGCT, kD 4 bis 41g PÄ, 1 bis 15a	<u>DXA:</u> Osteopenienachweis bei 50% aller Pat. (38% LWS, 19% Neck) kD ohne Nachweis von Knochendichteveränderungen: 5.6 g PÄ
Packe et al., 1996	QS	<u>G1:</u> n=20, AB, IGCT> 1a, 800µg/d BUD <u>G2:</u> n=17, AB, keine GCT <u>G3:</u> n=20, AB, IGCT, 1000µg/d BDP G1 und G3 intermittierend OGCT	<u>DXA:</u> BMD LWS s niedriger in G1 und G3 vs. G2, kein Unterschied zwischen G1 und G3, kein Unterschied zwischen IGCT und OGCT <u>Knochenmarker:</u> kein Unterschied für AP, Osteocalcin und Crosslinks zwischen den Gruppen

Ebeling et al., 1998	QS	<p><u>G1</u>: n=26, AB, 2131µg/d BDP/BUD, interm. OGCT</p> <p><u>G2</u>: n=27, AB, 2763µg/d BDP/BUD, kontin. OGCT</p>	<p><u>DXA</u>: BMD LWS und Femur ca. 1 SD niedriger in G2 vs. G1, niedrigere BMD im Bereich LWS und Femur bei Frauen mit Steroidanamnese</p> <p><u>Knochenmarker</u>: Formationsmarker ↓, normale Resorptionsmarker</p> <p><u>Korrelation</u>: negative Korrelation Steroidtherapiedauer (OGCT) und BMD im Bereich Femur, nicht jedoch für LWS</p>
McEvoy et al., 1998	QS	<p>n= 312, ♂, COPD</p> <p><u>G1</u>: n=117, keine GCT</p> <p><u>G2</u>: n=70, IGCT, 12 Hübe BDP bzw. TCA/d, ca. 3.5a</p> <p><u>G3</u>: n=125, IGCT/OGCT, 14 Hübe BDP bzw. TCA/d, ca. 4.6a</p> <p>OGCT: kD ca. 19,5g</p>	<p><u>Fx</u>: Nachweis von vertebralen Fx (G1 48.7%, G2 57.1%, G3 63.3%) in G2 ca. 1.4-fach erhöhtes Risiko für vertebrale Fx vs. G1, in G3 2-fach erhöhtes Risiko für vertebrale Fx vs. G1, in G3 häufiger multiple bzw. ausgeprägtere Fx</p> <p><u>Korrelation</u>: Korrelation zwischen Steroiddosis bzw. Einnahmedauer und Fx-Risiko in G3</p>
Laatikainen et al., 1999	QS	<p><u>G1</u>: n=3103 ♀, KG</p> <p><u>G2</u>: n=119 ♀, AB, (n=28 ohne GCT; n=65 mit OGCT; n=26 mit IGCT)</p>	<p><u>DXA</u>: BMD LWS und Neck s niedriger in G2 ohne Hormontherapie vs. G1, s negative Korrelation BMD der LWS und Behandlungsdauer bei OGCT und IGCT, ♀ mit AB (G2) geringe BMD-Verminderung LWS und Neck vs. G1</p>
Hughes et al., 1999	Randomisierte prospektive LS	<p><u>G1</u>: n=30, 1000µg/d FP (n=20 OGCT anamnest., n=7 OGCT unter Studie)</p> <p><u>G2</u>: n=29, 1600µg BUD/d (n=28 OGCT anamnest., n=10 OGCT unter Studie)</p>	<p><u>DXA</u>: BMD LWS: ns nach 12 m, (Anstieg BMD um 1.5% bei alleiniger IGCT, Abfall um 0.24% bei zusätzlicher OGCT), Verlauf BMD Neck und Trochanter: ns nach 12 Monaten</p> <p><u>Formationsmarker</u>: Osteocalcin: s Anstieg in G1 und G2; PICP: ns</p> <p><u>Resorptionsmarker</u>: Verlauf inkonstant, ns</p>

Van Staa et al., 2000	Retrospektive KS (matched)	<u>G1</u> : n=244235, KG <u>G2</u> : n=244235, OGCT	<u>Fx</u> : Fx-Rate in G2 an allen Stellen (nichtvertebral, Hüfte, Unterarm, vertebral) erhöht vs. G1, Hüft-und vertebrale Fx häufiger als Unterarm <u>OGCT-Dosis/Fx-Risiko-Beziehung (G2 zu G1)</u> <u>Hüft-Fx</u> : <2.5 mg PÄ/d: 0.99-fach erhöhtes Risiko 2.5-7.5 mg PÄ/d: 1.77-fach erhöhtes Risiko > 7.5 mg PÄ/d: 2.27-fach erhöhtes Risiko <u>Vertebrale Fx</u> : <2.5 mg PÄ/d: 1.55-fach erhöhtes Risiko 2.5-7.5 mg PÄ/d: 2.59-fach erhöhtes Risiko > 7.5 mg PÄ/d: 5.18-fach erhöhtes Risiko Rückgang des Fx-Risikos nach Absetzen der GCT
Matsumoto et al., 2001	LS	n=35, IGCT mit BDP, häufig/sporadisch OGCT	<u>DXA</u> : ns BMD Änderung LWS zwischen BDP>1000µg/d und BDP≤1000µg/d häufige OGCT>2.5x/a bedingt s niedrigere BMD vs. OGCT<2.5x/a
Studien, diagnosebezogen			
Del Pino-Montes et al., 1999	QS (matched)	<u>G1</u> : ♂, COPD, keine GCT <u>G2</u> : KG	<u>DXA</u> : BMD Neck und LWS G 1 s niedriger vs. G 2
Katsura et al., 2002	QS	<u>G1</u> : n=20 ♀, COPD <u>G2</u> : n=24 ♀, AB	<u>DXA</u> : BMD LWS s niedriger in G1. Osteoporoseprävalenz s höher in G1 (50% vs. 21%)

6.4 Beziehung zwischen Knochendichte und kumulativer Steroiddosis

In der *ICS-Gruppe* der vorliegenden Arbeit fand sich im Median eine kumulative Gesamtdosis an inhalativem Steroid von 2190 mg (entsprechend ca. 800 µg/d über 7.5 a). Die Ergebnisse zeigen eine tendenzielle Abnahme der Knochendichte mit steigender inhalativer Steroiddosis, diese ist jedoch nicht signifikant. Nach den heute vorliegenden Studien besteht der Konsens, dass unter inhalativer Glukokortikoidlangzeittherapie mit einer Verminderung der Knochendichte und einem erhöhten Frakturrisiko zu rechnen ist (Gluck und Collice, 2004). Triamcinolon scheint dabei den größten Effekt auf den Knochen auszuüben, gefolgt von BDP und BUD (Richy et al., 2003). Wong et al. (Wong et al., 2000) konnten eine negative Beziehung zwischen kumulativer Dosis und der Knochendichte im Bereich der LWS und des linken Femur nachweisen. Tattersfield et al. (Tattersfield et al., 2001) fanden eine Assoziation bezüglich Steroidtagesdosis und Knochendichteverminderung im Bereich der LWS, nicht jedoch im Bereich des Femur. Eine exakte Schwellendosis des jeweiligen inhalativen Präparates, bei der ein Effekt auf den Knochenstoffwechsel nachweisbar ist, lässt sich auch nach neuesten Studien nicht angeben. Literaturangaben zufolge ist unter einer Therapie mit BDP ≤ 1200 µg/d, BUD ≤ 1000 µg/d, FP ≤ 750 µg/d und Flunisolide ≤ 1000 µg/d auch bei Langzeittherapie ein vernachlässigbarer Effekt auf den Knochenstoffwechsel zu erwarten (Goldstein et al., 1999).

Signifikante Korrelationen zwischen kumulativer Steroiddosis (Median: 24674 mg PÄ, entsprechend inhalativ ca. 800 µg/d über 9.5a und systemisch ca. 7.5 mg/d über 8a) und Knochendichte lassen sich in der *CS-Gruppe* ebenfalls nicht nachweisen. Veröffentlichungen zeigen unterschiedliche Aussagen bezüglich Steroiddosis/Steroidtherapiedauer und Auswirkung auf den Knochen. Vermutet wird, dass bei kontinuierlicher Steroidgabe von 7.5 mg PÄ/d ein Einfluss auf den Knochen zu erwarten ist. Allerdings wurde selbst unter Tagesdosen von weniger als 2,5 mg PÄ ein erhöhtes relatives Risiko (1,55) für Wirbelkörperfrakturen beschrieben (Van Staa et al., 2000). Eine exakte Schwellendosis lässt sich somit nicht definieren (Wong et al., 2002; Gluck und Collice, 2004; Hein et al., 1999). Unter Glukokortikoidtherapie scheint der Knochenschwund am ausgeprägtesten in

den ersten Monaten, mit einem Maximum nach 6- monatiger Therapie, zu sein. Von diesem Knochenschwund sind Hüfte und LWS gleichermaßen betroffen. Dies kann in der vorliegenden Arbeit anhand der Ergebnisse der CS-Gruppe bestätigt werden. Der Zeitpunkt des maximalen Knochenverlustes konnte allerdings aufgrund des Studientyps (Querschnittsstudie) nicht erfasst werden.

6.5 Beziehung zwischen Knochendichte und Grunderkrankung

In der vorliegenden Arbeit finden sich bei Patienten mit COPD im Median niedrigere T-Score Werte im Vergleich zu Asthmatikern. Bei der Gesamtbetrachtung liegt der T-Score im Bereich der LWS und des Neck ca. 0.5 SD niedriger im Vergleich zu Patienten mit Asthma bronchiale. Für den Messpunkt rFA ergibt sich ein Unterschied von 1.5 SD. Entsprechend den T-Score Werten weist ein höherer Anteil der Patienten mit COPD eine Osteopenie/Osteoporose im Vergleich zu Asthmapatienten auf (Abb. 42).

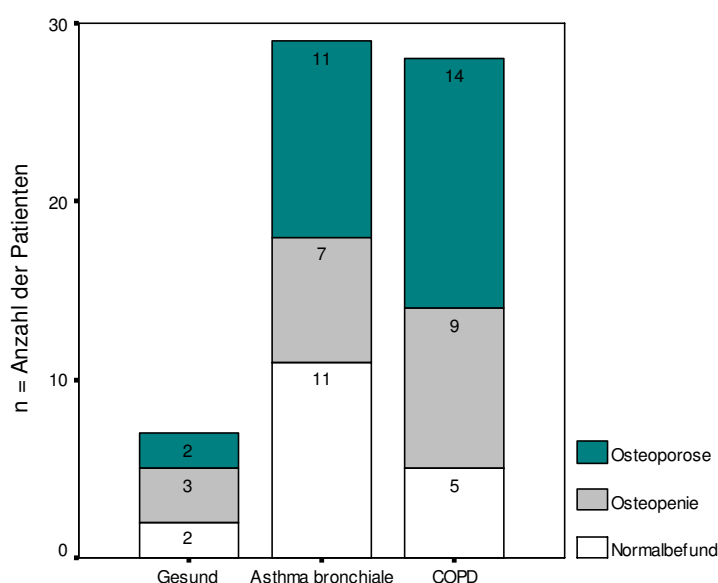


Abb. 42: Osteoporosegrade bei den Krankheitsbildern

Auffällig ist, dass auch 5 der 7 (72%) Patienten der VG eine Knochendichteveränderung aufweisen. Ursächlich hierfür ist am ehesten der physiologisch eintretende Knochendichteverlust mit steigendem Alter. Es fällt weiterhin auf, dass die Mediane der T-Score Werte der ICS- und CS-Gruppe unter denen der VG liegen, wobei die Patienten der CS-Gruppe die niedrigsten Werte

aufweisen (Abb. 30). Daher ist anzunehmen, dass eine begleitende, insbesondere systemische Kortikoidtherapie, den Knochendichteverlust potenziert.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass COPD-Patienten von einer Knochendichteminderung stärker betroffen sind als Patienten mit Asthma. Verschiedene Veröffentlichungen kommen zu vergleichbaren Ergebnissen (Tab. 18). Katsura und Kida (Katsura und Kida, 2002) fanden signifikant niedrigere Knochendichtewerte im Bereich der LWS bei postmenopausalen Patientinnen mit COPD verglichen mit Asthmapatientinnen. Die Prävalenz einer Osteoporose war ebenfalls signifikant höher bei Patientinnen mit COPD (50% vs. 21%). Bei männlichen Patienten mit COPD und Asthma bronchiale ohne Steroidtherapie fand sich eine 4mal höhere Prävalenz für eine Osteoporose zu einer Vergleichsgruppe (Iqbal et al., 1999). In einer Studie von McEvoy et al. (McEvoy et al., 1998) zeigte sich eine Prävalenz für Wirbelkörperfrakturen von 48.7% bei Patienten mit COPD ohne Steroidtherapie. Die Autoren kamen zu der Hypothese, dass die Erkrankung COPD selbst einen Risikofaktor zur Entstehung der Osteoporose darstellt. Dies unterstützt wiederum die Auffassung, dass die COPD als eine Systemerkrankung aufgefasst werden muss. So konnte die Grazer Arbeitsgruppe um H.P. Dimai zeigen, dass der bei COPD-Patienten erhöhte Kohlendioxidpartialdruck mit einem erhöhten Knochenabbau assoziiert ist, weil das Knochenmaterial bei der vorliegenden Azidose als Puffer wirkt (Scharla, 2005). Die systemische Manifestation der COPD wird in Tab. 19 verdeutlicht.

Tab. 19: Systemische Effekte bei COPD (nach Agusti et al., 2003)

Systemische Entzündungsreaktion

- Oxidativer Stress
- Aktivierung inflammatorischer Zellen (Neutrophile/Lymphozyten)
- Anstieg der Entzündungsmediatoren (Zytokine, akute Phase Proteine)

Ernährungsgewohnheiten und Gewichtsverlust (Pulmonale Kachexie)

- erhöhter Energieverbrauch
- Veränderungen im Aminosäurestoffwechsel

Skelettmuskel-Dysfunktion

- Muskelabbau
- Veränderungen von Struktur, Funktionsverlust
- Mobilitätseinschränkung

Weitere Effekte

- Herz-Kreislauf
 - ZNS
 - Knochenstoffwechsel
-

Außer der COPD selbst und einer Steroidtherapie sind weitere Risikofaktoren für eine Osteoporose in der Literatur beschrieben: Nikotinabusus, Alkoholkonsum, Vitamin-D-Mangel, Untergewicht bzw. niedriger BMI, Hypogonadismus, Immobilität (Biskobing, 2002). Bezüglich der Korrelation zwischen Asthma und Osteoporose finden sich in der Literatur nur wenige Angaben. König et al. (König et al., 1993) konnten in Ihrer Studie an Kindern und jungen Erwachsenen ohne Steroidtherapie einen negativen Einfluss auf die Knochendichte nachweisen.

In der vorliegenden Arbeit zeigt sich zwischen den niedrigeren T-Score Werten der COPD-Patienten verglichen zur Asthmagruppe keine Signifikanz. Es ist daher möglich, dass ein Teil der in Tab. 19 wiedergegebenen systemischen Effekte auch bei Asthmapatienten auftreten und die Knochendichte beeinflussen.

6.6 Beziehung zwischen Knochendichte und Geschlecht

Die Ergebnisse dieser Arbeit verdeutlichen, dass die Osteoporose nicht nur als „Frauenerkrankung“ betrachtet werden kann. In der ICS-Gruppe weisen die Männer an allen 3 Messpunkten niedrigere T-Score Werte als die Frauen auf. Für die CS-Gruppe konnten annähernd gleiche Werte für die Bereiche LWS und Neck gemessen werden, dagegen zeigen sich deutlich niedrigere Werte für den Bereich rFA bei den Männern. Zusammengefasst (Abb. 43) findet sich bei 27 der 35 männlichen Patienten (46%) Knochendichteveränderungen (20% in der VG, 50% in der ICS-Gruppe und 64% in der CS-Gruppe).

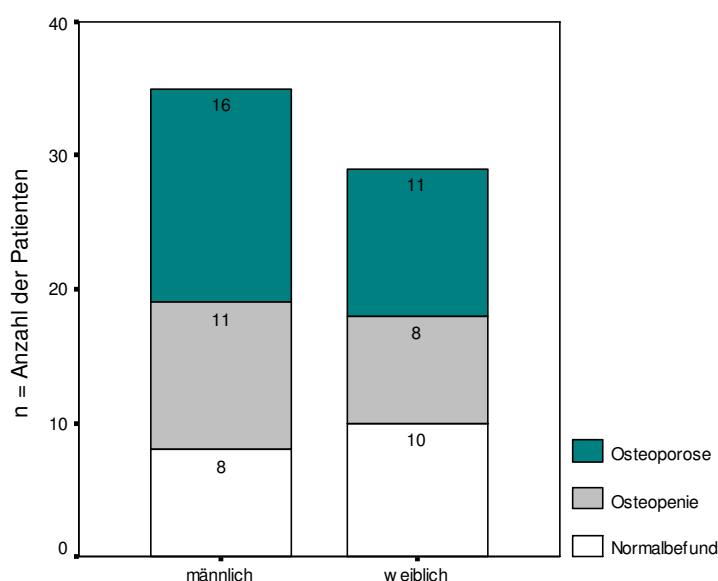


Abb. 43: Osteoporosegrade bezogen auf das Geschlecht

Diese Ergebnisse werden auch durch Ausführungen von Ringe bestätigt (Ringe, 2003), wonach etwa 30% der osteoporotisch bedingten proximalen Femurfrakturen und 20% der Wirbelfrakturen der Durchschnittsbevölkerung Männer betrafen. Schätzungen auf der Basis der EPOS-Studie (European Prospective Osteoporosis Study) (Felsenberg et al., 1998) zeigten bei 850.000 Männern im Alter von über 50 Jahren osteoporoseassoziierte vertebrale Frakturen. Bei Männern in diesem Alter war mit einer jährlichen Inzidenz von 1.3% neuen Wirbelkörperfrakturen zu rechnen. 15.000 der jährlich 70.000 auftretenden Schenkelhalsfrakturen fanden sich bei Männern (Cöster et al., 1994). Einer Studie von Allolio et al. (Allolio et al., 2000) zufolge war die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus nach einer Schenkelhalsfraktur bei Männern signifikant länger als bei Frauen, verbunden damit fand sich bei Männern eine höhere Mortalität nach einer solchen Fraktur. Diese Daten in Verbindung mit der steigenden Lebenserwartung des Mannes machen es notwendig, der Vernachlässigung der Osteoporose des Mannes entgegenzutreten.

6.7 Beziehung zwischen Knochendichte und Alter

Im Median sind die Patienten der VG ca. 5 Jahre jünger als die Patienten der ICS- und CS-Gruppe. Weiterhin ist die Altersstreuung der VG geringer als in den beiden anderen Gruppen (SD der VG: 7.3 Jahre vs. 9.6 Jahre in der ICS- und 11.8 Jahre in der CS-Gruppe). Unabhängig davon zeigt sich in der vorliegenden Arbeit für alle Gruppen eine negative Korrelation zwischen T-Score Werten aller Messbereiche und Alter. Für den Bereich rFA aller Gruppen und den Bereich Neck der CS-Gruppe sind diese Beziehungen statistisch signifikant. Da das Alter jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich zeigt, und die T-Score Werte in der ICS- und CS-Gruppe unter denen der VG liegen, muss eine Potenzierung des Knochendichteverlustes durch die Steroidgabe angenommen werden. Weiterhin ist für den Verlust an Knochenmasse, insbesondere der VG, die physiologische Dynamik der Knochendichte mit altersabhängigem Masseverlust anzunehmen. Bis zum dritten Lebensjahrzehnt überwiegt der Knochenaufbau. Im Bereich der LWS beispielsweise ereignen sich 30% der Knochenmineralisation in den ersten 3-4 Lebensjahren, 20% bis zur Pubertät und 50% zwischen Pubertät und Ende der Adoleszenz (Rubin et al., 1993). Das Maximum der Knochenmasse (peak bone mass; PBM) wird um das dreißigste Lebensjahr

erreicht (Levis und Altman, 1998). Bei Männern findet sich dabei eine um ca. 30% höhere Knochenmasse als bei Frauen, u.a. bedingt durch den Körperbau und die kräftigere Muskulatur (Allolio et al., 2000; Liel et al., 1988). Die PBM wird zu ca. 70% genetisch, zu ca. 30% von Umweltfaktoren (z.B. Ernährung, Sport) bestimmt (Slemenda et al., 1991). Es wird vermutet, dass am Erreichen der maximalen Knochenmasse mehrere Gene beteiligt sind (Gen für Vitamin-D-Rezeptor, Vitamin-D-Promotor-Region des Osteocalcin-Gens, Gene für Typ-I-Kollagen, Gen für Östradiol-Rezeptor sowie für Zytokine) (Ringe, 1997). Als gesichert gilt, dass 70% der Knochendichte von Wirbelsäule und Hüfte sowie 60% des Handgelenkes genetisch determiniert sind (Schütze et al., 2003).

Nach Erreichen der PBM wird die Skelettbilanz negativ. Der durchschnittliche jährliche Knochenmasseverlust beträgt bei postmenopausalen Frauen ca. 1-2%, bei Männern 0.2-0.5% (Ringe, 1997). Bezogen auf die PBM werden bis zum Lebensende etwa 5-10% der Kortikalis und 15-45% des trabekulären Knochens abgebaut (Allolio et al., 2000). Die prozentuale Abnahme der Knochendichte lässt sich in der vorliegenden Arbeit nicht angeben, da die Ausgangsknochenmasse der einzelnen Patienten nicht bekannt ist. Dies wäre in Anbetracht der Glukokortikoidtherapie von besonderem Interesse gewesen, um eventuell bereits vorliegende Knochendichteveränderungen zu erfassen. Daher ist grundsätzlich eine Knochendichtemessung vor Einleitung einer Glukokortikoidtherapie anzustreben.

6.8 Beziehung zwischen Knochendichte und BMI

Entsprechend der Einteilung nach Hauner (Hauner et al., 2007) finden sich in der vorgelegten Arbeit 22 Patienten mit Normgewicht (BMI 18.5-24.9), 31 Patienten mit Präadipositas (BMI 25.0-29.9) und 11 Patienten mit Adipositas (BMI>30.0). Vergleicht man alle Patienten, so finden sich in den Bereichen LWS und Neck Unterschiede für den T-Score von ca. einer Standardabweichung zwischen Normgewicht und Präadipositas, was ein erhöhtes Frakturrisiko bei Patienten mit niedrigerem BMI reflektiert. Entsprechend findet man in der Normgewichtgruppe die höchste Anzahl an Osteoporose (Abb. 44).

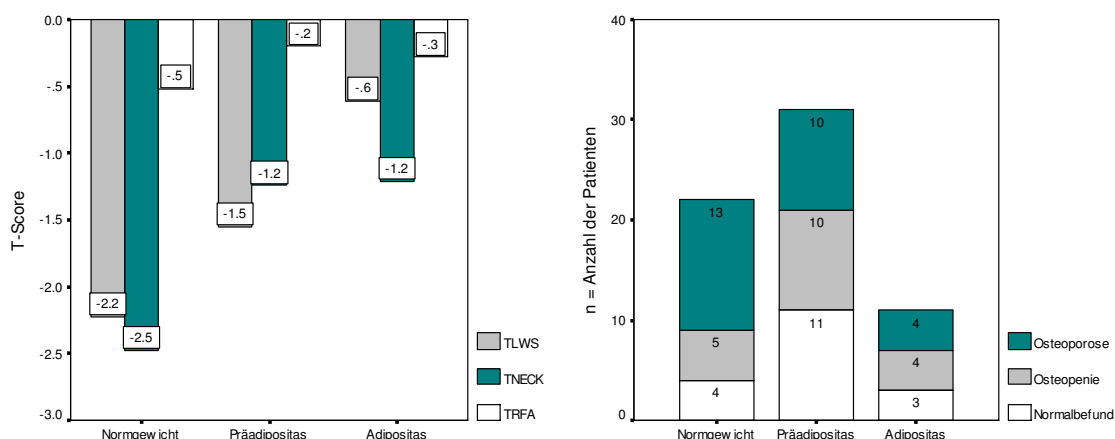


Abb. 44: Vergleich T-Score und BMI aller Patienten sowie Osteoporosegrade

Im Gruppenvergleich findet sich keine Korrelation zwischen BMI und T-Score in der VG. Im Gegensatz dazu korreliert in der ICS-Gruppe ein niedriger BMI mit einem niedrigen T-Score im Bereich des Neck. In der CS-Gruppe findet sich eine signifikante negative Korrelation für den Bereich LWS und Neck (Abb. 35). Verschiedene Veröffentlichungen finden ebenfalls einen Zusammenhang zwischen BMI und Knochendichte. Patienten mit höherem BMI weisen dabei, wie in der vorliegenden Arbeit, höhere Knochendichtewerte auf (Biskobing, 2002). Eine Erklärung für diese Korrelation könnte in der höheren statischen Last auf den Knochen bei Patienten mit höherem BMI liegen. Infolge der größeren Druckwirkung kommt es im Knochen zur Ausbildung einer stabileren Mikroarchitektur, welche in einer höheren Festigkeit des Knochengewebes resultiert (Cauley et al., 1996). Außerdem scheint der Östrogenspiegel bei adipösen Patienten aufgrund der verstärkten Umwandlung von Testosteron zu Östrogen erhöht zu sein, was wiederum einen günstigen Effekt auf die Knochendichte hat (Greendale et al., 1997). Auch Caplan-Shaw et al. (Caplan-Shaw et al., 2006) zeigten eine negative Korrelation zwischen BMI und T-Score im Bereich der Hüfte sowie des Neck bei Patienten mit strukturellen parenchymatösen Lungenerkrankungen. Ähnliche Ergebnisse ergab die Arbeit von Bolton et al. (Bolton et al., 2004) bei Patienten mit COPD. Ein niedriger BMI muß also als ein Risikofaktor für eine Osteoporose angesehen werden. Iqbal et al. (Iqbal et al., 1999) fanden die niedrigsten Knochendichtewerte bei Patienten mit Untergewicht. Im Hinblick auf Untergewicht kann in der vorliegenden Arbeit keine Aussage getroffen werden. Pulmonale Kachexie und Malnutrition stellt ein weiteres Risiko für die Entwicklung einer Osteoporose dar (Coin et al., 2000).

Umgekehrt kann Gewichtszunahme zur Erhöhung der Knochendichte führen. Diese Daten lieferte eine Arbeit von Dominguez et al. (Dominguez et al., 2007) bei Patienten mit Anorexia nervosa. Hier zeigte sich ein Knochenaufbau im Bereich der Hüfte und Wirbelsäule bei Anstieg des BMI. Empfehlenswert ist daher die Erstellung eines Ernährungsplanes bei Patienten mit niedrigem BMI bzw. pulmonaler Kachexie, um einer Osteoporoseentstehung entgegen zu wirken.

Die Frage nach dem optimalen BMI-Bereich für eine günstige Prognose ist immer noch ungeklärt. Während ein BMI<19 bei Patienten mit Mukoviszidose als kritisch angesehen wird, weisen Überlebensdaten von COPD-Patienten bereits bei einem BMI<21 auf eine ungünstige Prognose hin. Auch Übergewicht (BMI>30) scheint einen negativen Einfluss (bedingt durch körperliche Inaktivität und gesteigerte Atemarbeit) auf die Knochendichte zu haben (Bargon et al., 2004).

6.9 Beziehung zwischen Knochendichte und Erkrankungsgrad sowie körperlicher Aktivität

Bei den Patienten der CS-Gruppe findet sich in der vorliegenden Studie im Median die niedrigste FEV1 im Vergleich der Gruppen als Ausdruck eines höheren Schweregrades der Erkrankung. Entsprechend erwartet man in jener Gruppe einen niedrigeren Anteil an Patienten mit körperlicher Aktivität. Entgegen dieser Vorstellung weisen die Patienten in allen Gruppen ähnliche Belastungsgrade auf (keine Belastung (n): VG: 0, ICS: 4, CS: 2; unregelmäßige Belastung (n): VG: 15, ICS: 13, CS: 19; regelmäßige Belastung(n): VG: 5, ICS: 3, CS: 3). Dies lässt vermuten, dass eine verminderte Aktivität bei höherem Erkrankungsgrad nicht allein als Ursache für die Verminderung der Knochendichte anzunehmen ist.

Vielmehr könnte z.B. die höher dosierte Steroidtherapie zusätzlich verantwortlich sein. Auf die vorliegende Arbeit angewendet bedeutet dies: in der CS-Gruppe findet sich die niedrigste FEV1 und die geringste Knochendichte obwohl die Patienten dieser Gruppe sich ähnlich belasten wie jene der anderen Gruppen.

Bei der Mehrzahl der Patienten die sich regelmäßig belasten findet sich ein Normalbefund nach den Osteoporosekriterien der WHO. Die Patienten, die sich nicht oder unregelmäßig belasten, bieten meist osteologische Veränderungen im Sinne einer Osteopenie/Osteoporose (Abb. 45).

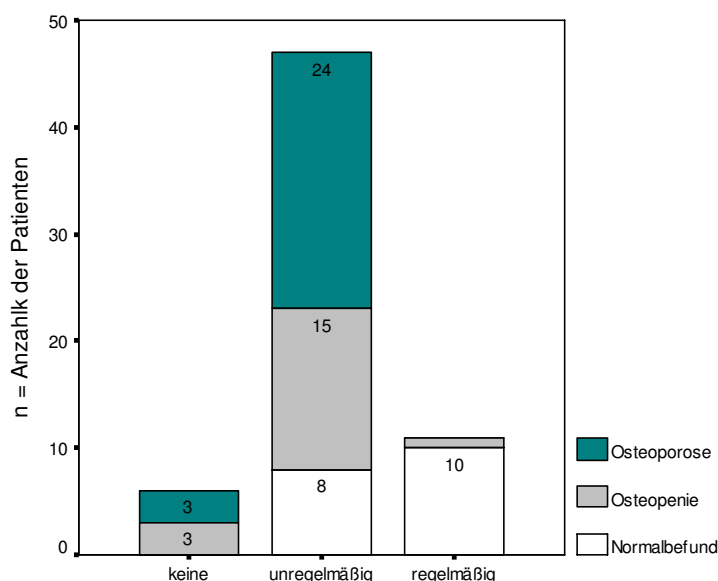


Abb. 45: Osteoporosegrade bezogen auf den Aktivitätsgrad

Bei den stark unterschiedlichen Gruppengrößen sind diese Aussagen bezüglich Aktivität jedoch kritisch zu betrachten. In der Literatur finden sich Arbeiten darüber, dass Immobilität mit einer negativen Knochenstoffwechselbilanz einhergeht (Kiratli, 1996). Verminderte Mobilisation mit nachfolgender Muskelatrophie führt zu einem erhöhten Fallrisiko mit Frakturgefahr insbesondere des Schenkelhalses (Gregg et al., 1998). Daher kann muskelaufbauförderndes körperliches Training die Knochenneubildung unterstützen. Grenzen findet dieser therapeutische Ansatz, wenn bei fortgeschrittener Erkrankung lediglich ein eingeschränktes Training möglich ist (z. B. bei Vorhandensein osteoporotisch bedingter Frakturen). Ein wesentlicher Aspekt der Therapie einer Osteoporose ist somit die Erstellung eines individuellen Trainingsplanes in Anlehnung an den Schweregrad der Erkrankung bzw. den diagnostizierten Osteoporosegrad (Pollähne et al., 1999).

6.10 Schmerzen und Osteoporose

Schmerzen infolge Osteoporose/Frakturen führen zur Einschränkung der Mobilität und zu verminderter Lebensqualität (Petermann und Welte, 2006). Die Ursachen für Knochenschmerzen sind vielfältig. Pathognomonisch für Osteoporosepatienten sind lokalisierte Schmerzen, die einerseits ossär (Periostschmerz), andererseits pseudoradikulär (Lumbalgie) oder radikulär bedingt sein können (Pollähne et al., 1999). Vereinzelt korreliert das Schmerzgeschehen nicht mit dem Ausmaß der

Erkrankung. In der Regel steht jedoch bei Patienten mit klinisch manifester Osteoporose ein äußerst quälendes komplexes Schmerzsyndrom im Mittelpunkt. Wirbelkörperbrüche erzeugen durch Periostzerreißung, Weichteilzerstörung und Hämatombildung Schmerzen, die über Wochen bis Monate anhalten können (Minne und Pfeifer, 2003).

In der vorliegenden Arbeit geben 11 der 27 Patienten mit Osteoporose keinen Knochenschmerz an. Ob diese Patienten wirklich schmerzfrei waren, lässt sich nicht objektivieren, da keine gezielte Anamnese im Hinblick auf die Schmerzlokalisation erfolgte. Nach klinischen Erfahrungen neigen Betroffene oft dazu Schmerzen zu verharmlosen, zu dissimulieren oder zu überspielen. Gründe hierfür können sein, dass der Patient insuffiziente ärztliche Betreuung (Ignoranz der geschilderten Probleme) erfahren hat oder aufgrund der Auseinandersetzung mit seiner Erkrankung Begleitphänomene wie Schmerzen ignoriert, um nicht den Eindruck zu vermitteln im täglichen Leben eingeschränkt zu sein (Minne und Pfeifer, 2003). Darüber hinaus wird Schmerz individuell unterschiedlich stark empfunden.

Wichtig ist daher eine gründliche Schmerzanamnese, um eine entsprechende Therapie einleiten zu können. Diese ist zwingend zu fordern, da der Schmerz selbst, Frakturen bzw. die Folgeerscheinungen (Kyphose) neben der Einschränkung der Lebensqualität auch Auswirkungen auf die Morbidität und Mortalität besitzen.

6.11 Limitation der Arbeit

Die vorliegende Arbeit zielte vor allem darauf ab, den Einfluss unterschiedlicher Formen der Steroidtherapie auf die Knochendichte zu untersuchen. Da der Knochenstoffwechsel von vielen Faktoren beeinflusst wird, erfolgte die Rekrutierung der Patienten streng nach den a priori definierten Ein- und Ausschlusskriterien.

Die Studie war initial als Längsschnittuntersuchung geplant, um den Verlauf der Knochendichte bei prävalenten Patienten mit einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung zu erfassen. Infolge der hohen Rate an pathologischen Knochendichteveränderungen bei Ausgangsmessung wurde dieses Ziel jedoch verlassen und als Studiendesign eine Querschnittsuntersuchung mit Rekrutierung einer Kontrollgruppe gewählt. Einschränkend muss deshalb angefügt werden,

dass Ausgangsparameter (Ausgangsknochenmasse, Knochenstoffwechselparameter etc.) nicht vorliegen.

Bei der Interpretation der gewonnenen osteodensitometrischen Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass es nach Erreichen der PBM zu einem physiologischen jährlichen Knochenmasseverlust bei postmenopausalen Frauen von ca. 1-2%, bei Männern von ca. 0.2-0.5% kommt (Ringe, 1997). Auch um dem Rechnung zu tragen wurde eine Vergleichsgruppe mit ähnlichem Altersdurchschnitt gebildet. Für die Manifestation einer GIOP ist die Ausgangsmasse an Knochensubstanz von wesentlicher Bedeutung. Da diese jedoch überwiegend genetisch determiniert ist, kann man den Effekt der Steroidtherapieform auf die Knochendichte in Beziehung zur VG heranziehen.

Bei der ICS-Gruppe besteht ein Ungleichgewicht in Hinblick auf die Geschlechtsverteilung. Dagegen sind andere Parameter (z.B. der Menopausestatus) in den einzelnen Gruppen annähernd gleich verteilt. Dennoch kann bei den postmenopausalen Patienten der Östrogenmangel als zusätzlicher Risikofaktor für die Genese einer Osteoporose nicht ausgeschlossen werden.

Als objektiver Gradmesser für die Knochendichte hat sich die DXA-Methode etabliert. Sie bildet heute den Standard der Diagnostik osteologischer Erkrankungen. Bei allen Patienten erfolgte eine Osteodensitometrie im Bereich der LWS, des Neck und des rFA durch einen Untersucher. Die Messung muss je nach Messbereich in spezieller Position erfolgen, was eine gute Mitarbeit des Patienten voraussetzt. Gerade Patienten mit hochgradiger COPD sind jedoch in ihrer Mobilität deutlich eingeschränkt, sodass die Positionierung und die genaue Markierung des Scan-Bereiches häufig erschwert waren und damit Messfehler nicht auszuschließen sind. Zudem hängt die Interpretation der Messergebnisse vom Kenntnisstand bzw. Erfahrungsstand des Untersuchers ab. Um eine qualitativ möglichst hochwertige Aussage treffen zu können, erfolgte die Auswertung einerseits durch den Untersucher, andererseits durch eine osteodensitometrisch geschulte MTA.

Kritisch zu beurteilen sind ferner die gemessenen Knochendichtewerte an der LWS, da sie teilweise durch fortschreitende degenerative Prozesse bzw. Frakturen verändert sein können und dann zu falsch-hohen Messergebnissen führen. Um falsch-positive Werte auszuschließen, erfolgte bei jedem Patienten zusätzlich eine

röntgenologische Untersuchung. Entsprechende Veränderungen wurden dann bei der Auswertung der Knochendichtewerte mittels DXA berücksichtigt und korrigiert. Im Rahmen der Laboruntersuchungen wurde nur ein Teil der Knocheninformationsmarker gemessen. Beispielsweise wurden Resorptionsmarker nicht erfasst. Somit sind Aussagen über Knochenstoffwechselprozesse in dieser Arbeit nur eingeschränkt möglich.

Aufgrund der geringen Fallzahl der einzelnen Gruppen sind die Aussagen der in der vorliegenden Arbeit erhobenen Ergebnisse eingeschränkt. Messwerte sind einer Streuung unterworfen und daher statistisch signifikante Veränderungen schwerer zu erreichen. Eine Verallgemeinerung der Ergebnisse ist daher nur eingeschränkt möglich. Aus diesem Grund sind Studien mit größeren Fallzahlen nötig, um validere Resultate zu erzielen.

6.12 Allgemeine Bemerkungen und Empfehlungen

Trotz der genannten Grenzen dieser Arbeit repräsentieren und bestätigen die vorliegenden Ergebnisse die in den letzten Jahren erschienenen Veröffentlichungen hinsichtlich Steroidtherapie bei chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen. So sind diese Beobachtungen als komplementäre Komponente der evidenzbasierten Medizin zu verstehen und sollen dazu beitragen, Ärzten aber auch Patienten das Krankheitsbild Osteoporose/GIOP im Rahmen chronisch obstruktiver Lungenerkrankungen näher zu bringen.

Ausdrücklich sei hier auch erwähnt, dass die Kontrolle der zugrunde liegenden Erkrankung Vorrang besitzt. Liegt z.B. bei einer COPD bereits eine Osteoporose vor, ist eine optimale COPD-Therapie auch eine Grundlage der Osteoporosebehandlung. Sollte der Einsatz von Steroiden oder eine Dosisanpassung bzw. ein Wechsel der Applikationsform notwendig sein, so muss die Entwicklung von Nebenwirkungen der Steroide beachtet werden. Mit einem dosisabhängigen systemischen Effekt ist, wenn auch weniger ausgeprägt verglichen zu einer systemischen Therapie, auch unter inhalativer Steroidtherapie zu rechnen (Lipworth, 1999).

Um die systemischen Effekte zu minimieren, sollten folgende Regeln beachtet werden (Irwin und Richardson, 2006; Gluck and Colice, 2004):

- Verwendung der niedrigsten Dosis des inhalativen oder oralen Steroids welche zur Kontrolle der Erkrankung ausreichend ist

- Reduktion der Therapiedauer des Steroids auf ein Minimum und Anpassung an die Klinik des Patienten
- Bei inhalativer Applikation Verwendung eines Spacer und Mundreinigung nach Inhalation
- Ausschöpfung alternativer Therapiemöglichkeiten bevor Steroide eingesetzt oder höher dosiert werden.

Ein Überblick über den Zusammenhang Osteoporose bei Atemwegserkrankungen gibt Abb. 46 (modifiziert nach Hein, 2001; Petermann und Welte, 2006).

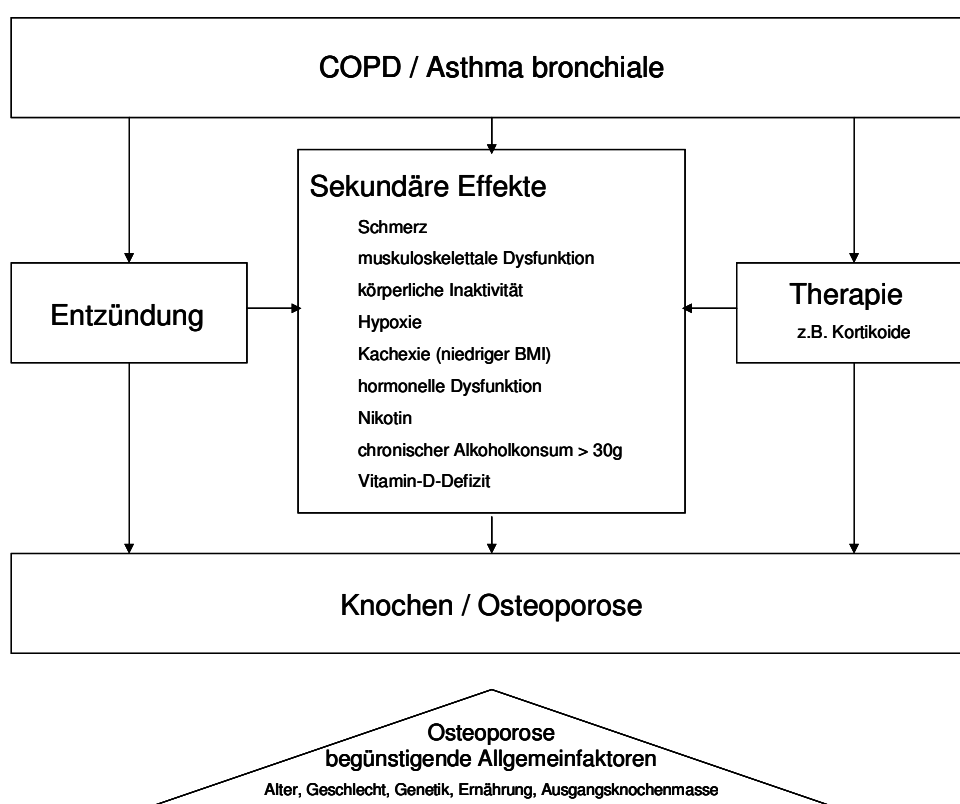


Abb. 46: Osteoporose und Atemwegserkrankungen

6.13 Ausblick

Die in der vorliegenden Arbeit präsentierten Ergebnisse führen zu der Schlussfolgerung, dass insbesondere unter systemischer Glukokortikoidlangzeittherapie mit einer starken Verminderung der Knochendichte zu rechnen ist. Allerdings weist auch ein geringer Teil der Patienten mit sehr hohen täglichen bzw. kumulativen Glukokortikoiddosen keine messbaren Veränderungen der Knochendichte auf. Dieses Phänomen der „individuellen Glukokortikoidsensibilität des Knochens“ ist bisher noch nicht ausreichend geklärt. Zum weiteren Verständnis wären Studien an „inzidenten“ und „prävalenten“ Patienten mit Einbeziehung molekularer Untersuchungen (Untersuchungen des Glukokortikoid-Rezeptors sowie der 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase) von großem Nutzen. Unbefriedigend ist auch die Datenlage bezüglich des Einflusses der täglichen/kumulativen Steroiddosis auf den Knochenstoffwechsel bzw. das Frakturrisiko. Insbesondere fehlen aussagekräftige prospektive Studien bei Patienten mit inhalativer Steroidtherapie. Erst weiterführende Studien die diese Fragen aufgreifen können helfen, verlässliche Therapieinterventionsschwellen zu benennen.

Eine valide Beurteilung, ob Glukokortikoide der „neueren Generation“ (Deflazacort, Ciclesonid), die nach Herstellerangaben eher eine hohe lokale und geringe systemische Wirkung entfalten sollen, ein verringertes Frakturrisiko haben, ist aufgrund der aktuellen Datenlage nicht möglich. Dies ist im Rahmen weiterer klinischer Studien zu prüfen.

Nach den aktuellen Erkenntnissen ist die inflammatorische Grunderkrankung per se mit einer Knochendichteverminderung assoziiert. Es ergibt sich die Frage, ob Patienten mit einer solchen Erkrankung nicht generell einer osteologischen Diagnostik unterzogen werden sollten, und ab welchem Alter dies für sinnvoll erachtet werden kann. Untersuchungen bezüglich dieser Fragestellung wären wünschenswert. In diesem Rahmen könnten die bisherigen Erkenntnisse zur Pathogenese der inflammatorisch induzierten Osteoporose vertieft werden. Schließlich wäre von Interesse zu ermitteln, inwieweit zur Therapie der Grunderkrankung eingesetzte immunmodulatorische Substanzen (Interferon, TNF α -Blocker) Auswirkungen auf die Knochendichte bzw. den Knochenstoffwechsel haben.

Aufgrund der Komplexität der pathogenetischen Prozesse der Osteoporose im Rahmen entzündlicher Erkrankungen sind Studien unter Beachtung der einzelnen Krankheitsbilder zu fordern. Erst die Erkenntnisse dieser Untersuchungen werden es möglich machen, eine Krankheits-assoziierte Minderung der Knochendichte von Medikamenten-induzierten Veränderungen zu differenzieren.

Augenmerk sollte hierbei auch auf das Verhalten der Knochenstoffwechselfparameter gelegt werden. Aufgrund einer großen Streuung (Seibel und Raue, 1996) und Instabilität (Faßbender et al., 1995) des Formationsmarkers Osteocalcin ist dessen Anwendung stark eingeschränkt. In den letzten Jahren wurden bereits automatisierte Nachweise für die Resorptionsmarker (Crosslinks) im Serum und EDTA-Plasma entwickelt, die unter bestimmten Bedingungen (Blutentnahme morgens nüchtern zwischen 8 Uhr bis 8:30 Uhr) zu verlässlichen Ergebnissen führen. Neue Verfahren zur Aufarbeitung der Knochenresorptions- und -formationsparameter sowie die Erforschung neuer Marker könnten den Stellenwert dieser bei der Diagnosestellung einer Osteoporose erhöhen. Bisher besitzen sie überwiegend Bedeutung als Monitoring für eine eingeleitete Therapie.

Die Zwei-Spektren-Röntgenabsorptiometrie (DXA) als osteodensitometrisches Verfahren gilt weltweit als Goldstandard zur Beurteilung der Knochendichte. Alternative Verfahren (z.B. Ultraschall, MRT) sollten in Studien mit aufgenommen und verglichen werden, um deren Wertigkeit bei der Diagnostik einer Osteoporose besser beurteilen zu können.

Seit 2003 existiert eine deutschsprachige Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der GIOP. Dennoch erhält ein Großteil der Patienten mit einer Steroidtherapie keine leitliniengerechte Versorgung. Nachfolgende Studien sollten daher auch epidemiologische Daten (Wissensstand der Ärzte/Patienten, Aufklärungsgespräch durch die Ärzte? etc.) mit erfassen, um die Gründe für das mangelnde ärztliche Bewußtsein zur Problematik besser zu verstehen.

Erst weitere Analysen können dazu beitragen einen einfachen, für den klinischen Alltag gebräuchlichen Risiko-Score zur Abschätzung einer Osteoporose bzw. des Frakturrisikos bei entzündlichen Erkrankungen - mit oder ohne Glukokortikoidtherapie - zu entwickeln.

7 Schlussfolgerungen

Glukokortikoide bilden einen unverzichtbaren Anteil bei der Therapie chronisch obstruktiver Lungenerkrankungen. Eine unerwünschte Wirkung ist die Entstehung einer GIOP. Nach neuesten Erkenntnissen zur Pathogenese der Osteoporose scheint auch die zugrunde liegende Erkrankung zum Verlust der Knochendichte beizutragen.

Die vorliegende Arbeit untersucht den Einfluss verschiedener Formen der Kortisontherapie auf die Knochendichte bei Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen. Dazu wurden in Bezug auf eine Vergleichsgruppe (VG) verschiedene Untersuchungen (Lungenfunktionsprüfung; Blutgasanalyse; Labordiagnostik; Osteodensitometrie im Bereich LWS, Neck rFA; Röntgen) bei Patienten mit rein inhalativer Steroidtherapie (ICS) sowie Patienten mit inhalativer und systemischer Steroidtherapie (CS) durchgeführt. Außerdem erfolgte eine demographische Anamnese mit Detailfragen zum jeweiligen Krankheitsbild, zur Medikation, zum Nebenwirkungsprofil und zu Maßnahmen der Prävention mittels eines Fragebogens.

Die Ergebnisse zeigen, dass etwa die Hälfte der Patienten der CS-Gruppe Bedenken hinsichtlich der Steroidtherapie äußerte, ca. 2/3 dieser Patienten Nebenwirkungen kannten, aber nur 1/3 eine präventive oder therapeutische Maßnahme nennen konnte. Bei den beiden übrigen Gruppen bestanden kaum Bedenken bezüglich einer Steroideinnahme. Dementsprechend war das Wissen über Nebenwirkungen oder Präventionsmaßnahmen gering. Osteoporose als Nebenwirkung einer Kortikoidtherapie wurde nur von 10 Patienten der CS-, 2 Patienten der ICS- und 3 Patienten der VG genannt. Betrachtet man die osteodensitometrischen Ergebnisse, so fanden sich bei den Patienten der CS-Gruppe die niedrigsten Knochendichtewerte und somit der höchste Anteil an Osteoporose, gefolgt von den Patienten der ICS-Gruppe. Die VG bot zwar die höchsten T-Score Werte im Gruppenvergleich, jedoch lag bei ca. der Hälfte dieser Patienten eine Osteopenie und bei 1/5 bereits eine Osteoporose vor, was einerseits als Ausdruck des physiologisch altersbedingten Knochenmasseverlustes zu interpretieren ist. Andererseits stützt die Beobachtung den Effekt der zugrunde liegenden Erkrankung auf die Knochendichte. Bei allen 3 Gruppen fanden sich die niedrigsten T-Scores im Bereich LWS bzw. Neck. Im Gruppenvergleich lag der niedrigste T-Score Wert für den Bereich rFA in der CS-

Gruppe. Bei diesen Patienten mit dem stärksten Schweregrad der Erkrankung (niedrigste FEV1 im Vergleich) wies somit bereits der knochenstoffwechselärmere kortikale Knochen fassbare Knochendichteveränderungen auf.

Trotz der ausgeprägten Veränderungen der Knochenmasse lagen die Medianwerte der erfassten Parameter des Knochenmetabolismus in den Normgrenzen, sodass diese zur Diagnose/Einschätzung einer Osteoporose nicht aussagefähig sind. Patienten mit COPD bzw. niedrigem BMI wiesen niedrigere T-Score Werte auf. Geschlechtsspezifische Unterschiede konnten nicht gefunden werden. Schließlich war eine vorliegende Osteoporose nicht immer mit einem Schmerzereignis verbunden. So geben 9 der 12 Patienten mit osteodensitometrisch nachweisbarer Knochendichteverminderung (Osteopenie bzw. Osteoporose) in der VG keinen Knochenschmerz an. In der ICS-Gruppe finden sich 5 von 14 Patienten ohne Schmerzereignis, in der CS-Gruppe 8 von 20 Patienten.

Bei der statistischen Aufarbeitung der erfassten Daten konnte gezeigt werden, dass zunehmendes Alter, niedriger Belastungsgrad, Verminderung der FEV 1 (höherer Erkrankungsgrad) sowie Glukokortikoidmedikation in steigender Dosierung einen signifikanten Einfluss auf eine Osteoporoseentstehung haben. Signifikante Zusammenhänge zwischen kumulativer Steroiddosis und Knochendichteverlust ergaben sich nicht.

Die gewonnenen Ergebnisse belegen die Notwendigkeit, Patienten mit einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung über ihre Erkrankung, die erforderliche Therapie und die damit verbundenen Nebenwirkungen, insbesondere das Risiko einer Osteoporoseentstehung, aufzuklären. Aufgrund der komplexen Pathogenese der Osteoporose/GIOP ist ein osteologisches Profil bestehend aus Anamnese, klinischer Untersuchung, Risikofaktorenerhebung, Labor, Knochendichtemessung und ggf. Röntgen indiziert. Dies sollte bei Patienten des untersuchten Altersdurchschnittes (58 Jahre) vor geplanter Kortikoidtherapie unabhängig vom Geschlecht erfolgen. Ist dies noch nicht primär erfolgt, sollte es im Verlauf (unter Medikation) unabhängig von der Dosis bzw. Applikationsform des Steroids nachgeholt werden.

8 Literaturverzeichnis

1. Adachi JD (1997) Corticosteroid-induced osteoporosis. *Am J Med Sci* 313: 41-49.
2. Agusti AGN, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X (2003) Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 21: 347-360.
3. Allolio B, Dambacher M, Dreher R, Felsenberg D, Franke J, Kruse HP, Leidig-Bruckner G, Ringe JD, Semler J, Willvonseder R, Ziegler R (2000) Die Osteoporose des Mannes. *Med Klin* 95: 327-338.
4. Allolio B, Blind E, Böhning W, Dreher R, Holtmann I, Raspe H, Reinshagen M (2006) DVO Leitlinie: Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose www.lutherhaus.de/dvo-leitlinien.
5. American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines (1996) Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 39: 1791-1801.
6. Arzneiverordnung in der Praxis (2001) Asthma bronchiale. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft.
7. Baltzan MA, Suissa S, Bauer DC (1999) Hip fractures attributable of corticosteroids use. *Lancet* 353: 1327.
8. Bargon J, Müller U, Buhl R (2004) COPD, eine Systemerkrankung - ernährungstherapeutische Ansätze. *Med Klin* 99:719-26.
9. Bestehorn K, Zink A, Dreher R (2002) Pharmakotherapie bei postmenopausaler Osteoporose. *Z Ärztl Fortbild Qual Sich (ZaeFQ)* 96: 699-704.
10. Biskobing DM (2002) COPD and osteoporosis. *Chest* 121: 609-620.
11. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, Pettit RJ, Edwards PH, Stone MD, Nixon LS, Evans WD, Griffiths TL, Shale DJ (2004) Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 170: 1286-1293.
12. Bortz J, Lienert GA, Boehnke K (1990) Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik. Berlin: Springer Verlag.
13. Boulet LP, Giguere MC, Milot J (1994) Effects of long-term use of inhaled steroids on bone density and calcium metabolism. *J Clin Allergy Immunol* 94: 796-803.
14. Buckley LM, Marquez M, Feezor R, Ruffin DM, Benson LL (1999) Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 42: 1736-1739.

15. Buckley LM, Marquez M, Hudson JO, Downs RW, Vacek P, Small RE, Poses R (1998) Variations in physicians' judgments about corticosteroid induced osteoporosis by physician speciality. *J Rheumatol* 25: 2195-2202.
16. Buhl R, Berdel D, Criée CP, Gillissen A., Kardos P, Kroegel C, Leupold W, Lindemann H, Magnussen H, Nowak D, Pfeiffer-Kascha D, Rabe K, Rolke M, Schultze-Werninghaus G, Sitter H, Ukena D, Vogelmeier C, Welte T, Wettengel R, Wörh H (2006) Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. *Pneumologie* 60:139-183.
17. Caplan-Shaw CE, Arcasoy SM, Shane E, Lederer DJ, Wilt JS, O'Shea MK, Addesso V, Sonett JR, Kawut SM (2006) Osteoporosis in diffuse parenchymal lung disease. *Chest* 129: 140-146.
18. Cauley JA, Salamone LM, Lucas FL (1996) Postmenopausal endogenous and exogenous hormones, degree of obesity, thiazid diuretics and risk of osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, eds. *Osteoporosis*. New York: Academy Press 551-576.
19. Coin A, Sergi G, Beninca P (2000) Bone mineral density and body composition in underweight and normal elderly subjects. *Osteoporos Int* 11: 1043-1050.
20. Cöster A, Haberkamp M, Allolio B (1994) Inzidenz von Schenkelhalsfrakturen in der Bundesrepublik Deutschland im internationalen Vergleich. *Soz Präventivmed* 39: 287-292.
21. Curtiss PH, Clark WS, Herndon CH (1954) Vertebral fractures resulting from prolonged cortisone and corticotrophin therapy. *J Am Med Assoc* 156: 467-469.
22. Cushing H (1932) Basophile adenomas. *J Nerv Ment Dis* 76: 50.
23. Del Pino-Montes J, Fernandez JL, Gomez F (1999) Bone mineral density is related to emphysema and lung function in chronic obstructive pulmonary disease. *J Bone Miner Res* 14: 331.
24. Dominguez J, Goodman L, Sen Gupta S, Mayer L, Fischer Etu S, Walsh T, Wang J, Pierson R, Warren MP (2007) Treatment of anorexia nervosa is associated with increases in bone mineral density and recovery is a biphasic process involving both nutrition and return of menses. *Am J Clin Nutr* 86: 92-99.
25. Dörner K (2001) *Klinische Chemie und Hämatologie*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
26. Drews M (1990) Antibiotika oder Cortison verschreiben ist oft Schwerarbeit. *Med Tribune* 11: 14.
27. Eastell R (1998) Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 338: 736-746.

28. Eastell R, Blumsohn A (1997) The value of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *J Rheumatol* 24: 1215-1217.
29. Ebeling PR., Erbas B, Hopper JL, Wark JD, Rubinfeld AR (1998) Bone mineral density and bone turnover in asthmatics treated with long-term inhaled or oral glucocorticoids. *J Bone Miner Res* 13: 1283-1290.
30. Faßbender WJ, Scheidt-Nave C, Pfeilschifter J (2003) Die neuen Leitlinien zur Osteoporose. *Dtsch Med Wochenschr* 128: 1615-1616.
31. Faßbender WJ, Stahl G, Stracke H (1995) Prokollagen-Extensionspeptide in der Labordiagnostik der Osteoporose. *Lab med* 19: 506-510.
32. Felsenberg D, Wieland EU, Hammermeister C (1998) Prävalenz der vertebrealen Wirbelkörperdeformation bei Frauen und Männern in Deutschland. *Med Klin* 93 (Suppl II): 26-30.
33. Fischer GC, Kuhlmei A, Wille E, Lauterbach KW, Schwarz FW, Scriba PC, Rosenbruck R (2002) Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit. Band III "Über-, Unter- und Fehlversorgung". Sachverständigenrat der konzertierten Aktion im Gesundheitswesen.
34. Genant HK, Engelke K, Fuerst T (1996) Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res* 11: 707-730.
35. Gennari C, Gonnelli S, Bruni D, Gennari L, Brandi ML (2002) PTH in the pathogenesis and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Front Horm Res* 30:184-97.
36. Gillissen A, Lecheler J (2003) Kortikophobie bei Asthma bronchiale. *Med Klin* 98: 417-422.
37. Gillissen A, Lewis M, Worth H (2003) Inhalative Kortikosteroide und COPD-Mortalität: Limitation epidemiologischer Datenbankstudien. *Pneumologie* 57: 639-642.
38. Gluck O, Colice G (2004) Recognizing and treating glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with pulmonary diseases. *Chest* 125: 1859-1876.
39. Godshalk MF, Downs RW (1988) Effect of short-term glucocorticoids on serum osteocalcin in healthy young men. *J Bone Miner Res* 3: 113-115.
40. Goldstein MF, Fallon JJ, Harning R (1999) Chronic glucocorticoid therapy-induced osteoporosis in patients with obstructive lung disease. *Chest* 116: 1733-1749.
41. Gowin W, Felsenberg D (1997) Osteoporose: Radiologische Diagnostik. *Medizin im Bild* 4: 21-30.

42. Greendale GA, Edelstein S, Barrett CE (1997) Endogenous sex steroids and bone mineral density in older women and men: the Rancho Bernardo Study. *J Bone Miner Res* 12: 1833-1843.
43. Gregg EW, Cauley JA, Seeley DG (1998) Physical activity and osteoporotic fracture risk in older women. *Ann Intern Med* 129: 81-88.
44. Haggemüller F (1993) Irrationale Kortisonangst. *Fortschr Med* 111: 359.
45. Hall GM, Spector TD, Delmas PD (1995) Markers of bone metabolism in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. Effect of corticosteroids and hormone replacement therapy. *Arthritis Rheum* 38: 902-906.
46. Hanania NA, Chapman KR, Sturtridge WC, Szalizi Jp, Kesten S (1995) Dose related decrease in bone density among asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 96:571-579.
47. Hartung J, Elpelt B, Klösener KH (1999) Statistik Lehr- und Handbuch der angewandten Statistik. München, Wien: Oldenbourg Verlag.
48. Hauner H, Buchholz G, Hamann A, Husemann B, Koletzko B, Liebermeister H, Wabitsch M, Westenhöfer J, Wirth A, Wolfram G (2007) Evidenzbasierte Leitlinie: Prävention und Therapie der Adipositas. Deutsche Adipositas-Gesellschaft, Deutsche Diabetes-Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin.
49. Häussler B, Gothe H, Mangiapane S, Glaeske G, Pientka L, Felsenberg D (2006) Versorgung von Osteoporose-Patienten in Deutschland, Ergebnisse der BoneEVA-Studie. *Dtsch Arztebl* 103: 2542-2548.
50. Hein G, Eidner T, Oelzner P, Manger B (1999) Update Rheumatologie -Teil II, Stand und Perspektiven der Pharmakotherapie chronischer Arthritiden. *Med Klin* 94: 556-563.
51. Hein G (2001) Der Knochen ist beileibe kein lahmes Organ, In: Osteoporose-ein unterschätztes Risiko in der Pneumologie. Jenaer Gespräche.
52. Herold G, Hrsg. (2008) Innere Medizin. Köln.
53. Herrala J, Puolijoki H, Impivara O (1994) Bone mineral density in asthmatic women on high-dose inhaled beclomethasone dipropionate. *Bone* 15: 621-623.
54. Hodsman AB, Toogood JH, Jennings B (1991) Differential effects of inhaled budesonide and oral prednisolone on serum osteocalcin. *J Clin Endocrinol Metab* 72: 530-540.
55. Hofbauer LC, Heufelder AE (2001) Osteoprotegerin-Ligand und Osteoprotegerin. Neue Konzepte in der Pathogenese und Therapie metabolischer Knochenerkrankungen. *Dtsch. Med. Wschr.* 126: 145-150.

56. Hüfner M, Siggelkow H (2003) Neuere Erkenntnisse zur Pathogenese der Steroidosteoporose. Dtsch Med Wochenschr 128: 1602-1608.
57. Hughes JA, Conry BG, Male SM, Eastell R (1999) One year prospective open study of the effect of high dose inhaled steroids, fluticasone propionate, and budesonide on bone markers and bone mineral density. Thorax 54: 223-229.
58. Ip M, Lam K, Yam L (1994) Decreased bone mineral density in premenopausal asthma patients receiving long-term inhaled steroids. Chest 105: 1722-1727.
59. Iqbal F, Michaelson J, Thaler L (1999) Declining bone mass in men with chronic pulmonary disease: contribution of glucocorticoid treatment, body mass index and gonadal function. Chest 116: 1616-1624.
60. Irwin RS, Richardson ND (2006) Side effects with inhaled corticosteroids: the physician's perception. Chest 130: 41-53.
61. Israel E, Banerjee TR, Fitzmaurice GM, Kotlov TV, LaHive K, LeBoff MS (2001) Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women. N Engl J Med 354: 941-947.
62. Jakob F (2003) Therapie sekundärer und seltener Osteoporose-Formen. Klinikarzt 32: 174-180.
63. Kaiser H, Kley HK (2002) Cortisontherapie, Corticoide in Klinik und Praxis. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
64. Kämmerer D (2005) Diagnostik, Therapie und Prophylaxe der Osteoporose nach orthotoper Lebertransplantation [Dissertation] Jena: Friedrich-Schiller-Universität.
65. Kansis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N (1994) The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res 9: 1137-1141.
66. Kardos P (2004) Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD): Aktuelle Diagnostik und Therapie. Dtsch Med Wochenschr 129: 490-493.
67. Katsura H, Kida K (2002) A comparison of bone mineral density in elderly female patients with COPD and bronchial asthma. Chest 122: 1949-1955.
68. Kerstjens HAM, Postma DS, Van Doornaal JJ, Van Zanten AK, Brand PLP, Dekhuijzen PNR, Kroeter GH (1994) Effects of short term and long term treatment with inhaled corticosteroids on bone metabolism in patients with airways obstructions. Thorax 49: 652-656.
69. Kiratli BJ (1996) Immobilization osteopenia. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, (Eds.) Osteoporosis. New York: Academic Press 833-853.

70. König P, Hillman L, Cervantes C (1993) Bone metabolism in children with asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *J Pediatr* 122: 219-226.
71. Kornak U, Dellling G, Mundlos S (2003) Molekulare Mechanismen der Regulation der Knochendichte durch Osteoklasten. *Dtsch Ärztebl* 100: 1258-1268.
72. Kroegel C (2002) *Asthma bronchiale*. 2. Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
73. Kroegel C, Costabel U, Fischer M (2003) Osteoporose bei Lungenerkrankungen. Symposium im Rahmen des 44. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie, München.
74. Kroegel C (2005) *Asthmathherapie*. Steinen: Zett-Verlag.
75. Laatikainen AK, Kröger HPJ, Tukiainen HO, Honkanen RJ, Saarikoski SV (1999) Bone mineral density in perimenopausal women with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 159: 1179-1185.
76. Lee TA, Weiss KB (2004) Fracture risk associated with inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 169: 855-859.
77. Leech JA, Hodder RV, Ooi DS (1993) Effects of short-term inhaled budesonide and beclomethasone dipropionate on serum osteocalcin in premenopausal women. *Am Rev Respir Dis* 148: 113-115.
78. Levis S, Altman R (1998) Bone densitometry: clinical considerations. *Arthritis Rheum* 41: 577-587.
79. Liel Y, Edwards J, Shary J (1988) The effects of race and body habitus on bone mineral density of the radius, hip and spine in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 66: 1247-1250.
80. Lipworth BJ (1999) Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systemic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 159: 941-955.
81. Lung Health Study Research Group (2000) Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 343: 1902-1909.
82. Lüttje D, Ruppert K (2001) Osteoporose und Osteoarthrose unterdiagnostiziert und untertherapiert. *Niedersächsisches Ärzteblatt* 11: 24-26.
83. Matsumoto H, Ishihara K, Hasegawa T, Umeda B, Niimi A, Hino M (2001) Effects of inhaled corticosteroid and short courses of oral corticosteroids on bone mineral density in asthmatic patients. *Chest* 120: 1468-1473.

84. McEvoy CE, Niewoehner DE (1997) Adverse effects of corticosteroid therapy for COPD: A critical review. *Chest* 111: 732-743.
85. McEvoy CE, Ensrud KE, Bender E, Genant HK, Yu W, Griffith JM, Niewoehner DE (1998) Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 704-709.
86. Medici TC, Grebski E, Häcki M, Rüegsegger P, Maden C, Efthimiou J (2000) Effect of one year treatment with inhaled fluticasone propionate or beclomethasone dipropionate on bone density and bone metabolism: a randomised parallel group study in adult asthmatic subjects. *Thorax* 55: 375-382.
87. Melton LJ (1995) How many woman have osteoporosis now? *J Bone Miner Res* 10: 175-177.
88. Minne HW (1991) Lebensqualität im Alter - bedroht durch Osteoporose? *Pharmazie in unserer Zeit* 3: 109-114.
89. Minne HW, Pfeifer M (2003) Diagnostik und Therapie der postmenopausalen Osteoporose. *Kliniker* 32: 156-162.
90. Minne HW, Pfeifer M, Begerow B, Pollähne W (2002) Osteoporose. *Internist* 43: 1430-1452.
91. Morley P, Whitfield JF, Willick GE (2001) Parathyroid hormone: an anabolic treatment for osteoporosis. *Curr Pharm Des* 7(8):671-87.
92. Murray CJ, Lopez AD (1997) Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 349: 1498-1504.
93. Niewoehner CB, Niewoehner DE (1999) Steroid-induced osteoporosis-are your asthmatic patients at risk? *Corticosteroids and osteoporosis* 105: 79-91.
94. Oberender PO, Fritschi DA (2003) Disease Management und Osteoporose-Versorgungsmängel bei einer relevanten Frauenkrankheit. *Dtsch Arztebl* 100: 1728-1731.
95. Packe GE, Douglas JG, McDonald AF, Robins SP, Reid DM (1992) Bone density in asthmatic patients taking high dose inhaled beclomethasone dipropionate and intermittent systemic corticosteroids. *Thorax* 47: 414-417.
96. Packe GE, Robb O, Robins SP, Reid DM, Douglas JG (1996) Bone density in asthmatic patients taking inhaled corticosteroids: comparison of budesonide and beclomethasone dipropionate. *J R Coll Physicians Lond* 30: 128-132.

97. Pauwels RA, Yernault JC, Demedts MG (1998) Comparison of long term safety and efficacy of fluticasone and beclomethasone dipropionate in patients with moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 827-832.
98. Petermann W, Welte T (2006) COPD und Osteoporose. *Pneumologie* 3: 231-240.
99. Petro W (1991) Cortisonangst der Patienten. *Haut* 3: 53.
100. Pollähne W, Bröll H, Burckhardt P, Dellling G, Minne HW (1999) Therapie primärer und sekundärer Osteoporosen. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
101. Praet JP, Peretz A, Rozenberg S (1992) Risk of osteoporosis in men with chronic bronchitis. *Osteoporos Int* 2: 257-261.
102. Richy F, Bousquet J, Ehrlich GE, Meunier PJ, Israel E, Morii H, Devogelaer JP, Peel N, Haim M, Bruyere O, Reginster JY (2003) Inhaled corticosteroid effect on bone in asthmatic and COPD patients: a quantitative systematic review. *Osteoporos Int* 14: 179-190.
103. Riggs BL, Peck WA, Bell NH (1991) Physician's resource manual on osteoporosis: A decision-making guide. National Osteoporosis Foundation, 2nd ed. New York.
104. Ringe JD (1993) Osteoporose bei Männern; Epidemiologie, pathogenetische Faktoren, Diagnostik und Behandlungsansätze. Köln: Echo Verlags-GmbH, Medizinischer Fachverlag.
105. Ringe JD (1997) Osteoporose: Differentialdiagnose und Differentialtherapie. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
106. Ringe JD (1998) Bisphosphonate bei Glucocorticoid-induzierter Osteoporose. *Arzneimitteltherapie* 11: 351-354.
107. Ringe JD (2003) Osteoporose des Mannes. *Dtsch Med Wochenschr* 128: 925-928.
108. Ringe JD, Farahmand P (2007) Advances in the management of corticoid-induced osteoporosis with bisphosphonates. *Clin Rheumatol* 26:474.
109. Rodan GA (1992) Introduction to bone biology. *Bone* 13: 3-6.
110. Rodan GA (1998) Mechanisms of action of bisphosphonates. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 38: 375-388.
111. Roux C (2000) 20% of osteoporotic women with fracture within one year of an incident vertebral fracture. *Arthritis Rheum* 43: 397.

112. Rubin K, Schirduan V, Genderau P (1993) Predictors of axial and peripheral bone mineral density on healthy children and adolescents, with special attention to the role of puberty. *J Pediatr* 123: 863-870.
113. Ruyters G, Hess K (2004) Osteoporose und Weltraumforschung-Weltraummedizin gibt wichtige Hinweise für die irdische Medizin. *Presse-Information Nr.05/2004 vom 05.02.2004 (DLR)*.
114. Scharla S (2005) Therapeutisches Vorgehen bei Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen und Osteoporose: wen, wann, womit und wie lange behandeln? *Atemw.-Lungenkrkh.* 5: 281-283.
115. Scheidt-Nave C (1997) Alarmierende Trends. Häufigkeit von Frakturen. *T&E* 1: 788-790.
116. Schikora S (2003) Frakturrisiko und Osteoporose-Daten zur aktuellen Versorgungssituation in Deutschland. *Kliniker* 32 (8) (Supplement): 2-4.
117. Schütze N, Ebert R, Paunescu K, Jakob F (2003) Genetik der Osteoporose. *Dtsch Med Wocheschr* 128: 1609-1614.
118. Seibel MJ (1999) Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels. *Der Kassenarzt* 3: 43-50.
119. Seibel MJ, Lang M, Geilenkeuser WJ (2001) Interlaboratory variation of biochemical markers of bone turnover. *Clin Chem* 47: 1443-1450.
120. Seibel MJ, Raue F (1996) Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels und ihre Bedeutung bei der Osteoporose-Diagnostik. *Endokrinolog Inform* 20: 4-11.
121. Slemenda CW, Christian JC, Williams CJ (1991) Genetic determinants of bone mass in adult women: a reevaluation of the twin model and the potential importance of the gene interaction on heritability estimates. *J Bone Miner Res* 6: 561-567.
122. Smith BJ, Phillips PJ, Heller RF (1999) Asthma and chronic obstructive airway diseases are associated with osteoporosis and fractures: a literature review. *Respirology* 4: 101-109.
123. Sommer B (2003) Im Jahr 2050 wird jeder Dritte in Deutschland 60 Jahre oder älter sein. *Statistisches Bundesamt, Wiesbaden: Pressestelle*.
124. Spitz J (2000) Osteoporose 2000-Was gilt noch, was ist neu? Interdisziplinäre Veranstaltung der Qualitätszirkel für Nuklearmedizin, Gynäkologie und Orthopädie der KVH und der Sektion Nuklearmedizin in der Akademie für ärztliche Fortbildung der Landesärztekammer Hessen, Wiesbaden.
125. Stracke H (2000) Osteoporose. München: Acris Verlag.

126. Struijs A, Mulder H (1997) The effect of inhaled glucocorticoids on bone mass and biochemical markers of bone metabolism: a 1-year study of beclomethasone versus budesonide. *Neth J Med* 50:233-237.
127. Siussa S, Baltzan M, Kremer R, Ernst P, (2004) Inhaled and Nasal Corticosteroid Use and the Risk of Fracture. *Am J Respir Crit Care Med* 169: 83-88.
128. Tangsinmankong N, Bahna SL, Good RA (1999) Osteoporosis for the allergist. *Ann Allergy Asthma Immunol* 82: 5-14.
129. Tattersfield AE, Town GI, Johnell O, Picado C, Aubier M, Braillon P, Karlstrom R (2001) Bone mineral density in subjects with mild asthma randomised to treatment with inhaled corticosteroids or non-corticosteroid treatment for two years. *Thorax* 56: 272-278.
130. Toogood JH (1998) Side effects of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 102: 705-713.
131. van Everdingen AA, Siewerts van Reesema DR, Jacobs JW, Bijlsma JW (2003) Low-dose glucocorticoids in early rheumatoid arthritis: discordant effects on bone mineral density and fractures? *Clin Exp Rheumatol* 21: 155-160.
132. Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenham L, Zhang B, Cooper C (2000a) Oral corticosteroids and fracture risk: Relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology* 39: 1383-1389.
133. Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenham L, Zhang B, Cooper C (2000b) Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 15: 993-1000.
134. Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C (2001) Use of inhaled corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 16: 581-588.
135. Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C (2002) The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 13: 777-787.
136. Vestergaard P, Olsen ML, Paaske Johnsen S, Rejnmark L, Toft Sørensen H, Mosekilde L (2003) Corticosteroid use and risk of hip fracture: a population-based case-control study in Denmark. *J Intern Med* 254: 486-493.
137. Villareal MS, Kaustermeyer WB, Hahn TJ (1996) Osteoporosis in steroid-dependent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 76:369-372.
138. Vogelmeier C, Buhl R, Crie CP, Gillissen A, Kardos P, Köhler D, Magnussen H, Morr H, Nowak D, Pfeiffer-Kascha D, Petro W, Rabe K, Schultz K, Sitter H, Teschler H, Welte T, Wettengel R, Worth H (2007) Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für

- Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). Pneumologie 61: 1-40.
139. Walsh LJ, Wong CA, Osborne J (2001) Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. Thorax 56: 279-284.
 140. Walsh LJ, Wong CA, Pringle M, Tattersfield AE (1996) Use of oral corticosteroids in community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. BMJ 313: 344-346.
 141. WHO Study Group (1994) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group, Geneva.
 142. Wiegand R (2003) Untersuchungen zum Nachweis der Advanced Glycation Endproducts (AGEs) Pentosidin und Nε-Carboxymethyllysin bei einem osteoporotischen Patientengut. [Dissertation]. Jena: Friedrich-Schiller-Universität.
 143. Wiesner G (1998) Osteoporose-ein prioritäres Gesundheitsproblem mit vielen offenen Fragen. Bundesgesundheitsbl 6: 244-249.
 144. Willburger RE, Knorth H (2003) Osteoporose der Wirbelsäule. Dtsch Arztebl 100: 1120-1131.
 145. Wisniewski AF, Lewis SA, Green DJ, Maslanka W, Burrell H, Tattersfield AE (1997) Cross sectional investigation of the effects of inhaled corticoids on bone density and bone metabolism in patients with asthma. Thorax 52: 853-860.
 146. Wolff AH, Adelsberg B, Aloia J, Zitt M (1991) Effect of inhaled corticosteroid on bone density in asthmatic patients: pilot study. Ann Allergy Asthma Immunol 67: 117-121.
 147. Wong CA, Subakumar G, Casey PM (2002) Effects of asthma and asthma therapies on bone mineral density. Curr Opin Pulm Med 8: 39-44.
 148. Wong CA, Walsh LJ, Smith CJP, Wisniewski AF, Lewis SA, Hubbard R, Cawte S, Green DJ, Pringle M, Tattersfield AE (2000) Inhaled corticosteroid use and bone-mineral density in patients with asthma. Lancet 355: 1399-1403.
 149. Wüster C, Engels K, Renner E, Hesch RD, Hadji P, Pourfard JY (1998) Meßwertinterpretation in der Osteodensitometrie. Dt Arztebl 95: 2547-2551.
 150. www.infoline.at/osteoporose/geschlecht.htm (2003) Brüchige Knochen sind nicht nur Frauensache.

Anhang

Fragebogen

Untersuchung der Knochendichte und des Knochenstoffwechsels

bei Asthma / COPD - Patienten

Fr. PD Dr. med. A. Reißig
MTA Fr. Spors Tel.: 939449
Robert Walther Tel.: 361520

Patientendaten :

Alter	:	Geschlecht	:
Körpergröße	:	Gewicht	:
BMI	:			

ANAMNESE -

JA :

OP :

Krankheiten :

Herz :
 RR :
 Magen / Galle / Leber :
 Darm :
 Diabetes :
 Niere / Blase :
 Skelett / Gelenke :

Diagnosen :

.....

SPEZIELLE ANAMNESE**Ekzem :****Allergien :****Medikamente :****Nahrungs / Genußmittel :****Tiere / Staub / Federn :****Heuschnupfen :****Tiere zu Hause :****Neigung zu Atemwegsinfekten :**

< 3x / Jahr

> 3x / Jahr

Atemnot : seit :**Asthma / COPD :** seit :**Jahre :****Stufe zum Zeitpunkt der Aufnahme :****F A :****Beruf :****Hobby / Exposition :****KORTIKOID - ANAMNESE****Nehmen oder nahmen Sie häufiger Cortison-Präparate (s.a. Liste) ein ?**☐ systemisch☐ inhalativ

<u>Zeitraum :</u>	<input type="checkbox"/> < 3 Monate	von	bis
	<input type="checkbox"/> > 3 Mo. -> 1 Jahr	von	bis
	<input type="checkbox"/> > 1 Jahr -> 5 Jahre	von	bis
	<input type="checkbox"/> > 5 Jahre	von	bis

<u>Präp.</u>	<u>Dosis</u>	<u>Dauer</u>	<u>Appl.-form</u>
---------------------	---------------------	---------------------	--------------------------

Gesamtdosis :**Nehmen oder nahmen Sie häufiger β_2 Mimetika (Notfallspray) ein ?**

<u>Zeitraum :</u>	<input type="checkbox"/> < 3 Monate	von	bis
	<input type="checkbox"/> > 3 Mo. -> 1 Jahr	von	bis
	<input type="checkbox"/> > 1 Jahr -> 5 Jahre	von	bis
	<input type="checkbox"/> > 5 Jahre	von	bis

<u>Präp.</u>	<u>Dosis</u>	<u>Dauer</u>	<u>Appl.-form</u>
---------------------	---------------------	---------------------	--------------------------

Gesamtdosis :

DEMOGRAPHISCHE - ANAMNESE**Haben Sie Angst / Bedenken bei der Einnahme von Kortisonpräparaten ?**

☐ ja ☐ nein

warum ?

Sind Ihnen Nebenwirkungen von Kortisonpräparaten bekannt ?

☐ ja ☐ nein

welche ?

Gewichtszunahme	<input type="checkbox"/>
Appetitssteigerung	<input type="checkbox"/>
Hautveränderungen	<input type="checkbox"/>
Psych. Veränderungen	<input type="checkbox"/>
Hypertonie	<input type="checkbox"/>
Augenveränderungen	<input type="checkbox"/>
Osteoporose	<input type="checkbox"/>
Diabetes mellitus	<input type="checkbox"/>
<u>Sonstige</u>	<input type="checkbox"/>

Kennen Sie Medikamente zur Prophylaxe von Osteoporose ?

☐ ja ☐ nein

welche ?

Vitamin D	<input type="checkbox"/>
Ca ⁺	<input type="checkbox"/>
Bisphosphanate	<input type="checkbox"/>
Fluor	<input type="checkbox"/>
Östrogene	<input type="checkbox"/>
<u>Sonstige</u>	<input type="checkbox"/>

MEDIKAMENTEN - ANAMNESE**Aktuelle Medikation :**

<u>Präp.</u>	<u>Dosis</u>	<u>Dauer</u>	<u>Appl.-form</u>
--------------	--------------	--------------	-------------------

Medikamente zur Osteoporoseprophylaxe

<u>Präp.</u>	<u>Dosis</u>	<u>Dauer</u>	<u>Appl.-form</u>
--------------	--------------	--------------	-------------------

Vitamin D
Ca⁺
Bisphosphanate
Fluor
Östrogene
Sonstige

Bitte entsprechende Antwort ankreuzen	ja	nein	unbek.
1. Wurde bei Ihnen bereits eine Knochendichtemessung / Osteoporosemessung vorgenommen?			
2. Wurde bei Ihnen eine Osteoporose festgestellt?			
3. Hatte Ihre Mutter / Ihr Vater Osteoporose / Brüche ohne ernsthaften Unfall? Wer?			
Lokalisation Krummer Rücken?			
4. Haben Sie bei geringfügigen Unfall einen Knochen gebrochen? Radius / Unterarm re. / li. 19 .. Rippen 19 .. Schenkelhals re. / li. 19 .. Humerus re. / li. 19 .. Unterschenkel re. / li. 19 .. Wirbelkörper re. / li. 19 .. Hand-, Finger-, Fußknochen re. / li. 19 .. Sonstige			
5. Bestehen momentan Knochen- oder Gelenkschmerzen? Seit : Lokalisation :			
6. Haben / hatten Sie eine Magen-Darm-Erkrankung? Welche? Op? Welche? anhaltenden Durchfall? seit wann wie lange Diagnose / Befund?			
7. Haben / hatten Sie eine Nierenerkrankung? Welche? Dialysepflichtig? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein			
8. Besteht bei Ihnen eine Milchunverträglichkeit?			
9. Wurde bei Ihnen eine Chemotherapie durchgeführt? Warum und welche Über welchen Zeitraum wann			

10. Haben oder hatten Sie eine Schilddrüsenüberfunktion ? Über welchen Zeitraum wann Haben oder hatten Sie eine Schilddrüsenunterfunktion ? Über welchen Zeitraum wann Nehmen Sie Schilddrüsenmedikamente ein ? Über welchen Zeitraum wann			
11. Nehmen oder nahmen Sie weibl. Geschlechtshormone ? Pille Hormontabletten welche Hormonpflaster welche Andere Tabletten welche			
12. Treiben Sie Sport ? Wie oft / Woche ?			
13. Jetziger Beruf / Tätigkeit Vorwiegend sitzende Tätigkeit Zeitweilig mit körperl. Belastung verbunden vorwiegend körperl. Tätigkeit			
14. Tabak-Konsum Nichtraucher Raucher von bis Extraucher seit Packungsjahre :			
15. Alkoholkonsum Gläser (Bier, Wein, Schnaps) / Tag : Gesamtdauer (Jahre) :			
16. Anzahl der Geburten gynäkolog. Operationen			
17. Menopause seit :			

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Claus Kroegel danke ich herzlich für die Bereitstellung des Themas, für sein Engagement, sein Interesse und seine wissenschaftliche Beratung bei der Gestaltung dieser Arbeit.

In gleichem Maße möchte ich mich bei Frau PD Dr. med. A. Reißig für die Hilfe bei der Literaturrecherche und für die fachliche Betreuung bei Präsentationen bedanken.

Für die Bereitstellung des Aktenmaterials danke ich dem Personal der pneumologischen Poliklinik sowie den Mitarbeitern des Archivs der FSU Jena.

Mein Dank gilt den Mitarbeitern der Abteilung Osteodensitometrie Frau Spors und Frau Demmig, bei denen ich die Knochendichtemessung mittels DXA erlernen konnte und die bei Problemen stets ein offenes Ohr hatten.

Weiterhin möchte ich mich ganz herzlich bei Frau C. Hemmelmann, Institut für Medizinische Statistik sowie Herrn Dr. med. C. Anders, Institut für Pathophysiologie, Fachbereich Motorik, für die Hilfe bei der statistischen Bearbeitung der erhobenen Daten bedanken.

An dieser Stelle gebührt auch den Patienten mein herzlicher Dank, ohne deren Bereitschaft die vorliegende Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Mein besonderer Dank gilt meiner Freundin Christiane, die durch ihre persönlichen, aber auch fachlichen und wissenschaftlichen Impulse und Anregungen ganz wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie für die Unterstützung und Geduld danken.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Herr Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. C. Kroegel

Frau PD Dr. med. A. Reißig

Frau E. Spors

Frau C. Demmig

Frau C. Hemmelmann

Herr Dr. med. C. Anders

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den 27.07.2008

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Walther
Vorname: Robert Gerd
Geburtsdatum/-ort: 27.04.1976, Rodewisch
Anschrift: Löbstedter Straße 9
07749 Jena
Nationalität: deutsch

Schulbildung:

09/1982 - 08/1990 Polytechnische Oberschule Auerbach
09/1990 - 08/1992 Leistungsklasse der Erweiterten Oberschule Auerbach
Realschulabschluss
09/1992 - 06/1994 Goethe Gymnasium Auerbach
06/1994 Abitur

Zivildienst

10/1994 - 10/1995 Zivildienst im Senioren- und Pflegeheim der
Arbeiterwohlfahrt Auerbach

Hochschulbildung:

10/1995 - 09/2002 Medizinstudium an der FSU Jena
09/1997 Ärztliche Vorprüfung
08/1998 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
03/2001 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
03/2001 - 03/2002 Praktisches Jahr
05/2002 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Ärztliche Weiterbildung:

09/2002 - 02/2004 Arzt im Praktikum, Klinik für Innere Medizin der FSU
Jena
seit 03/2004 Assistenzarzt, Klinik für Innere Medizin der FSU Jena

Jena, den 27.07.2008